

1/9/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

004694915

WPI Acc No: 1986-198257/198631

XRAM Acc No: C86-085289

New 1,3,4- lsubstd.-azetidin-2-ones - useful for simple prepn. of
1-alkyl-carba-penam(s) and -penem(s) with potent antimicrobial
activity

Patent Assignee: (SUMITOMO PHARM CO LTD (SUMU); SUMITOMO SEIYAKU KK
(SUMU
)

Inventor: GODA K; SASAKI A; SUNAGAWA M

Number of Countries: 018 Number of Patents: 019

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 188816	A	19860730	EP 85116610	A	19851227	198631 B
AU 8551632	A	19860703				198636
ZA 8509861	A	19860708	ZA 859861	A	19851230	198640
JP 62103084	A	19870513	JP 85290480	A	19851225	198725
ES 8705442	A	19870716	ES 550503	A	19851227	198733
EP 188816	B	19901017				199042
DE 3580163	G	19901122				199048
CA 1278295	C	19901227				199106
CA 1313380	C	19930202	CA 498692	A	19851227	199316
			CA 615621	A	19900123	
KR 9210075	B1	19921113	KR 859881	A	19851227	199413
US 5310897	A	19940510	US 85813723	A	19851227	199418
			US 89358536	A	19890526	
			US 91696110	A	19910506	
			US 92974302	A	19921110	
JP 94053743	B2	19940720	JP 85290480	A	19851225	199427
JP 6316559	A	19941115	JP 85290480	A	19851225	199505
			JP 93347120	A	19851225	
JP 6321947	A	19941122	JP 85290480	A	19851225	199506
			JP 93347119	A	19851225	
JP 6340667	A	19941213	JP 85290480	A	19851225	199509
			JP 93347118	A	19851225	
US 5424422	A	19950613	US 85813723	A	19851227	199529
			US 89358536	A	19890526	
			US 91696110	A	19910506	
			US 92974302	A	19921110	
			US 94197712	A	19940217	
JP 2654753	B2	19970917	JP 85290480	A	19851225	199742
			JP 93347119	A	19851225	
JP 2722318	B2	19980304	JP 85290480	A	19851225	199814
			JP 93347120	A	19851225	
JP 2860379	B2	19990224	JP 85290480	A	19851225	199913
			JP 93347118	A	19851225	

Priority Applications (No Type Date): JP 85147214 A 19850704; JP
84279452 A

19841227

Cited Patents: 2.Jnl.Ref; EP 116432; EP 26816; JP 58144386

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

BEST AVAILABLE COPY

EP 188816 A E 98
 Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

EP 188816 B
 Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

CA 1313380 C C07D-205/08 Div ex application CA 498692

US 5310897 A 19 C07D-487/04 Cont of application US 85813723
 CIP of application US 89358536
 Cont of application US 91696110

JP 94053743 B2 45 C07D-477/00 Based on patent JP 62103084

JP 6316559 A 44 C07D-205/08 Div ex application JP 85290480

JP 6321947 A 46 C07D-477/00 Div ex application JP 85290480

JP 6340667 A 41 C07D-477/00 Div ex application JP 85290480

US 5424422 A 17 C07D-205/08 Cont of application US 85813723
 CIP of application US 89358536
 Cont of application US 91696110
 Div ex application US 92974302
 Div ex patent US 5310897

JP 2654753 B2 45 C07D-477/00 Div ex application JP 85290480
 Previous Publ. patent JP 6321947

JP 2722318 B2 50 C07D-205/08 Div ex application JP 85290480
 Previous Publ. patent JP 6316559

JP 2860379 B2 41 C07D-477/00 Div ex application JP 85290480
 Previous Publ. patent JP 6340667

KR 9210075 B1 C07D-487/04

Abstract (Basic): EP 188816 B

Beta-lactams of formula (I) are new, where R₁, R₂=H or 1-10C alkyl;

R₃=1-10C alkyl; R₄=H or protecting gp.; Y=O or S; X=H or opt. protected

OH; COZ=COOH or COSH both opt. activated or protected.

Prepn. of carbapenams of formula (II) comprises treating a corresp.

beta-lactam of formula (III) with base, where R'₃=H or 1-10C alkyl;

R'₄=protecting gp.; X'=H or protected OH; COZ'=activated or protected

COOH or COSH.

Prepn. of a carbapenem of formula (IV) comprises (a) treatment of

(III) with a base; (b) treatment of the prod. with an alkylating or acylating agent to catch the free radical represented by Z'; and

(c) treatment with a hydroxyl-activating agent. In formula (IV) L=activated

hydroxyl. (IV) may be reacted with RSH (R=organic gp.) to give a corresp. 2-RS-carbapenem (V).

USE/ADVANTAGE - (II), (IV) and (V) are obtd. by a simple and convenient procedure, and stereospecific formation of such cpds. having

the 1-alkyl gp. is possible (V) include known and potent antimicrobial

agents. (98pp Dwg.No.0/0)

Abstract (Equivalent): EP 188816 B

A beta-lactam compound of the general formula (I), wherein R₁ and

R₂ are, the same or different, each a hydrogen atom or a C1-4-alkyl

group, R3 is C1-4-alkyl group, R4 is a hydrogen atom, a conventional carboxyl-protecting group or a conventional thiocarboxyl-protecting group, X is a hydrogen group, a hydroxyl group or a conventionally protected hydroxyl group, Y is an oxygen atom or a sulphur atom and COZ

is a carboxyl group, an activated or conventionally protected carboxyl group, a thiolcarboxyl group or an activated or conventionally protected thiolcarboxyl group.

Abstract (Equivalent): US 5424422 A

Beta lactam cpds. of formula (I) are new. In (I) R1 and R2 are each

H or 1-10C alkyl; R3o is 1-10C alkyl attached to C in R-configuration;

R4 is COO-protecting gp.; X is H or protected OH; COZ is protected thiocarboxyl.

USE - Intermediates for stereospecific prodn. of 1-alkylcarbapenem

cpds., antibiotics stable in living body.

Dwg.0/0

US 5310897 A

Prepn. of carbapenem cpds. of formula (IX) comprises treating cpd.

(I-80) with base, then with alkylating or acylating agent to introduce

residue Z, and then with OH-activating agent, without sepn. of intermediates. In the formula, R1 and R2 are independently H or 1-10C

alkyl; R30 is 1-10C alkyl in beta-configuration; R4 is COO-protecting

gp.; X is H or protected -OH; COZ is protected -SCOO. Pref. R30 is Me

and alkylating or acylating agents are MeI, PrI, allylBr, benzylBr, or

methyl p-toluenesulphonate. Cpd. (VII) may be obtd. by treating (IX)

with HSR or its salt in presence of base. Pref. 1.5 to 3 equivs. of base, metal salt of amine, alcohol or alkali metal hydride or Na MeSOMe, are used at -75 to 50 deg.C. The OH-activating cpd. is 1-

1.5 equiv. of esterifying agent used at -75 to 60 (-40 to 10) deg.C. 1-

2 equivs. of HSR are used.

USE - (I) are intermediates in simple stereospecific prodn. of 1-alkyl carbapenem antibiotics.

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; SUBSTITUTE; AZETIDINE; USEFUL; SIMPLE; PREPARATION; ALKYL

; CARBA; PENAM; PENEM; POTENCY; ANTIMICROBIAL; ACTIVE

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-205/08; C07D-487/04

International Patent Class (Additional): A61K-031/40; C07D-209/08;

C07D-403/12; C07D-477/00; C07F-007/10; C07F-007/18

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B02-P; B06-D04; B07-D01

Chemical Fragment Codes (M2):

01 B614 B615 B701 B711 B712 B720 B743 B793 B815 B831 B834 C017 C035
 C053 D013 D014 D019 D111 D199 D611 D699 F010 F011 F012 F013 F014
 F016 F019 F020 F021 F029 F123 F410 F423 F431 F521 F541 F570 F710
 G001 G010 G011 G013 G015 G017 G019 G040 G100 H2 H211 H212 H341
 H342
 H343 H401 H481 H521 H541 H542 H543 H581 H598 H600 H602 H603 H604
 H608 H609 H641 H642 H643 H681 H682 H683 H684 H685 H686 H689 H716
 H721 H722 J011 J012 J013 J014 J171 J172 J197 J221 J222 J241 J242
 J271 J272 J273 J290 J5 J521 J522 J523 J592 K432 K820 L410 L472
 L499
 L512 L543 L650 L660 L699 L9 L922 L930 L941 L999 M121 M122 M124
 M132
 M144 M150 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223
 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M250 M262 M271 M272 M281 M282
 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322 M323 M331 M332 M333
 M334 M340 M342 M343 M344 M349 M362 M372 M373 M381 M383 M391 M392
 M393 M411 M412 M413 M510 M511 M512 M521 M522 M523 M530 M531 M532
 M533 M540 M710 M903 8631-03701-N 00094 00096
 02 B614 B711 B720 B743 B831 C316 D013 D014 D019 D111 D690 F010 F012
 F013 F014 F016 F019 F020 F021 F029 F123 F431 F541 G001 G003 G010
 G011 G013 G015 G017 G019 G030 G040 G050 G100 G111 G112 G113 G530
 G543 G553 G563 H100 H101 H102 H103 H121 H122 H123 H141 H142 H143
 H161 H162 H163 H181 H182 H183 H321 H322 H323 H341 H342 H343 H361
 H362 H363 H381 H382 H383 H401 H402 H403 H404 H405 H421 H422 H423
 H424 H441 H442 H443 H444 H461 H462 H463 H464 H481 H482 H483 H484
 H492 H494 H496 H498 H5 H521 H522 H523 H541 H542 H543 H561 H562
 H563
 H581 H582 H583 H584 H592 H594 H596 H598 H599 H601 H602 H603 H604
 H608 H609 H621 H622 H623 H641 H642 H643 H661 H662 H663 H681 H682
 H683 H684 H685 H686 H689 H713 H716 H721 H722 H9 J011 J012 J013
 J014
 J111 J112 J113 J131 J132 J133 J151 J152 J153 J171 J172 J173 J2
 J211
 J271 J290 J5 J521 J522 J523 J592 J599 K353 K399 L142 L143 L144
 L145
 L199 L250 L299 L340 L399 L472 L499 L650 L660 L699 L9 L930 L941
 M121
 M122 M123 M124 M125 M126 M129 M132 M136 M142 M149 M150 M210 M211
 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231
 M232 M233 M240 M250 M262 M271 M272 M273 M281 M282 M283 M311 M312
 M313 M314 M315 M316 M320 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M334 M340
 M342 M343 M344 M352 M353 M362 M371 M372 M373 M381 M383 M391 M392
 M393 M411 M412 M511 M512 M520 M521 M522 M523 M530 M531 M532 M533
 M540 M541 M720 M903 N114 N209 N223 N225 N241 N243 N263 N306 N312
 N316 N352 N422 N426 N511 V0 V161 00094 00096 41252
 03 B614 B615 B701 B711 B713 B720 B743 B815 B831 B834 D013 D014 D019
 D112 D690 F010 F012 F013 F014 F016 F019 F020 F123 F431 F541 G001
 G010 G011 G013 G015 G017 G019 G040 G100 H341 H342 H343 H521 H541
 H542 H543 H581 H598 H600 H602 H603 H604 H608 H609 H621 H641 H642
 H643 H681 H682 H683 H684 H685 H686 H689 H716 H721 J011 J012 J2
 J211
 J271 J290 J5 J521 J522 J523 K432 L472 L499 L650 L660 L699 L9
 L930
 L941 M121 M123 M125 M126 M129 M132 M136 M147 M148 M150 M210 M211
 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231
 M232 M233 M240 M250 M262 M271 M272 M280 M281 M282 M283 M311 M312
 M313 M314 M315 M316 M320 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M334 M340

M342 M343 M344 M362 M373 M383 M391 M392 M393 M411 M412 M511 M512
M520 M521 M522 M530 M531 M532 M533 M540 M720 M903 N114 N223 N225
N241 N243 N252 N306 N316 N322 N341 N342 N422 N426 N511 V0 V161

00094

00096 41252

Ring Index Numbers: 00094; 00096; 41252

Derwent Registry Numbers: 0760-S; 1700-S

Generic Compound Numbers: 8631-03701-N

?

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-103084

⑤ Int. Cl.⁴
C 07 D 487/04
205/08

識別記号
1 3 4

庁内整理番号
7169-4C
7242-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)5月13日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全42頁)

⑭ 発明の名称 β -ラクタム化合物の製造方法

⑯ 特 願 昭60-290480

⑰ 出 願 昭60(1985)12月25日

優先権主張 ⑱ 昭59(1984)12月27日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭59-279452

㉑ 発 明 者 砂 川 洵 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内
㉒ 発 明 者 佐 々 木 章 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内
㉓ 発 明 者 合 田 公 志 郎 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内
㉔ 出 願 人 住友製薬株式会社 大阪市東区道修町2丁目40番地
㉕ 代 理 人 弁理士 大 家 邦 久

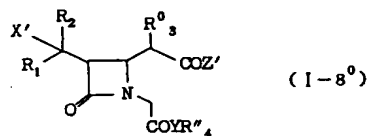
明 細 書

1. 発明の名称

β -ラクタム化合物の製造方法

2. 特許請求の範囲

1) 一般式(I-8⁰)



[式中、 R_1 および R_2 は同一でも、もしくは異なつていてもよく、各々水素原子または低級アルキル基を示し、 R_3 は水素原子または低級アルキル基を示し、 R''_4 はカルボキシ基あるいはチオールカルボキシ基の保護基を示し、 X' は水素原子または保護された水酸基を示し、 Y は酸素原子または硫黄原子を示し、 COZ' はカルボキシ基の活性エステル、もしくは活性酸無水物、チオールカルボキシ基の保護基で保護されたチオールカルボキシ基、置換アリアルオキシカルボニル

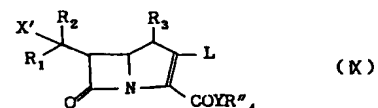
基、またはヘテロアリアルオキシカルボニル基を示す。]

で表わされる化合物を塩基で処理し、反応液中の一般式



(式中、 Z' は前記のとおりである。)

で表わされる活性エステルもしくは活性酸無水物の残基または保護されたチオールカルボキシ基のチオール残基をアルキル化剤またはアシル化剤で捕捉したのち、ひきつづいて同一反応容器内で、水酸基の活性エステル化剤で処理することにより一般式(K)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R''_4 、 X' および Y は前記と同じ意味を有し、 L は水酸基の活性エステル基を示す。]

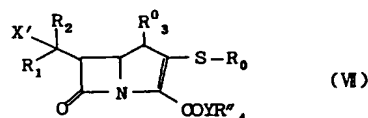
で表わされる化合物を製造し、さらK、①塩基の

特開昭62-103084(2)

存在下で一般式(X)

(式中、 R_0 は有機基を示す。)

で表わされるメルカプタン化合物と反応させるか、
または②上記メルカプタン化合物(X)の塩基との
塩と反応させることを特徴とする一般式(VI)



(式中、 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_0, X'$ および Y は前記
と同じ意味を有する。)

で表わされるカルバペネム化合物の製造方法。

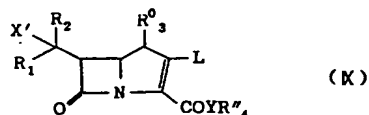
2) 一般式(K)で表わされる化合物とメルカプ
タン化合物(X)またはその塩との反応が、一般式
(K)で表わされる化合物を単離することなく、ひ
きつづいて、同一反応容器内で行われる特許請求
の範囲第1項に記載の製造方法。

3) R_3 が低級アルキル基である特許請求の範
囲第1項に記載の製造方法。

で表わされる化合物を塩基で処理し、反応液中の
一般式

(式中、 Z' は前記のとおりである。)

で表わされる活性エステルもしくは活性酸無水物
の残基または保護されたチオールカルボキシル基
のチオール残基をアルキル化剤またはアシル化剤
で捕捉したのち、ひきつづいて同一反応容器内で
水酸基の活性エステル化剤で処理することを特徴
とする一般式(K)

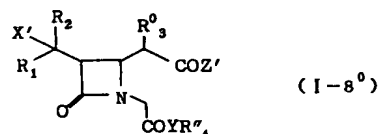


(式中、 R_1, R_2, R_3, R_4, X' および Y は前述と同
じ意味を有し、 L は水酸基の活性エステル基を示
す。)

で表わされるカルバペネム化合物の製造方法。

6) R_3 が低級アルキル基である特許請求の範
囲第5項に記載の製造方法。

4) R_3 がメチル基である特許請求の範囲第1
項に記載の製造方法。

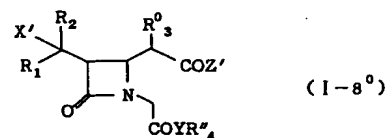
5) 一般式(I-8⁰)

(式中、 R_1 および R_2 は同一でも、もしくは異な
つていてもよく、各々水素原子または低級アルキ
ル基を示し、 R_3 は水素原子または低級アルキル
基を示し、 R_4 はカルボキシル基あるいはチオー
ルカルボキシル基の保護基を示し、 X' は水素原
子または保護された水酸基を示し、 Y は酸素原子
または硫黄原子を示し、 COZ' はカルボキシル基
の活性エステル、もしくは活性酸無水物、チオー
ルカルボキシル基の保護基で保護されたチオー
ルカルボキシル基、置換アリールオキシカルボニ
ル基、またはヘテロアリールオキシカルボニル基
を示す。)

7) R_3 がメチル基である特許請求の範囲第5
項に記載の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明はカルバペネム化合物の新規な製造方法
に関する。さらに詳しくは、本発明は一般式
(I-8⁰)



(式中、 R_1 および R_2 は同一でも、もしくは異な
つていてもよく、水素原子または低級アルキル基
を示し、 R_3 は水素原子または低級アルキル基を
示し、 R_4 はカルボキシル基あるいはチオールカ
ルボキシル基の保護基を示し、 X' は水素原子ま
たは保護された水酸基を示し、 Y は酸素原子ま
たは硫黄原子を示し、 COZ' はカルボキシル基の活
性エステル、もしくは活性酸無水物、チオールカ
ルボキシル基の保護基で保護されたチオールカル

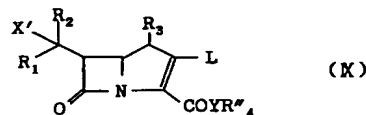
特開昭62-103084(3)

ボキシカル基、置換アリールオキシカルボニル基、またはヘテロアリールオキシカルボニル基を示す。) で表わされる化合物を塩基で処理し、反応液中の一般式



(式中、 Z' は前記のとおりである。)

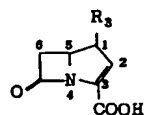
で表わされる活性エステルもしくは活性酸無水物の残基または保護されたチオールカルボキシ基のチオール残基をアルキル化剤またはアシル化剤で捕捉したのち、ひきつづいて同一反応容器内で、水酸基の活性エステル化剤で処理することにより一般式(K)



(式中、 R_1, R_2, R_3, R'_4, X' および Y は前述と同じ意味を有し、 L は水酸基の活性エステル基を示す。)

で表わされる化合物を製造し、さらに、①塩基の

最近に至りカルバペネム骨格の1位メチレン基がアルキル基で置換された化合物が合成され、特に1-メチルカルバペネム化合物は例えば生体内安定性等において従来の1位無置換カルバペネム化合物に比べすぐれており、抗菌剤として極めて有用であることが報告されている。それにともない1-アルキルカルバペネム化合物の有効な製造法の開発にも多くの興味をもたれている。



本発明者等は、カルバペネム化合物あるいは1-アルキルカルバペネム化合物の製造方法について検討した結果、前記の本発明方法がカルバペネム化合物、特に1-アルキルカルバペネム化合物の製造法として有利であることを見出し本発明を完成した。

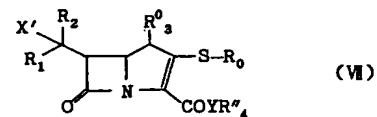
ここで、前記式における置換基について言及しておく。

存在下で一般式(X)



(式中、 R_0 は有機基を示す。)

で表わされるメルカプタン化合物と反応させるか、または②上記メルカプタン化合物(X)の塩基との塩と反応させることにより一般式(VI)



(式中、 R_1, R_2, R_3, X' および Y は前述と同じ意味を有する。)

で表わされるカルバペネム化合物を製造する方法に関する。

抗菌剤として有用な活性を有するチエナマイシン〔米国特許第3950357号明細書；J. Am. Chem. Soc., 100, 313(1978)〕が天然から発見され、それが報告されて以来、種々のカルバペネム化合物を純合成的に得る方法が報告されている。

R_1, R_2 における低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル基等の炭素数1~4の低級アルキル基が挙げられ、 R_3 における低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル基等の炭素数1~4の低級アルキル基が挙げられる。

X' における水酸基の保護基としては通常に用いられる保護基であれば特に限定はないが、例えばヒューブチルオキシカルボニル基のような炭素数1~4の低級アルコキシカルボニル基；例えば2-ヨウ化エチルオキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル基のような炭素数1~3のハロゲン化アルキルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、o-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基のようなアラキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、ヒューブチルジメチルシリル基のような炭素数1~4のアルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、

特開昭62-103084(4)

2-メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基のような置換メチル基；テトラヒドロピラニル基等を好適なものとして挙げることができる。

R''_4 におけるカルボキシ基またはチオールカルボキシ基の保護基としては一般的に用いられるもので可能であるが、好適には例えばメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチルのような直鎖状もしくは分枝鎖状の炭素数1~4の低級アルキル基；例えば2-ヨウ化エチル、2,2,2-トリクロロエチルのような炭素数1~3のハロゲン低級アルキル基；例えばメトキシメチル、エトキシメチル、イソブトキシメチルのような炭素数1~4の低級アルコキシメチル基；例えばアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチルオキシメチル、ピパロイルオキシメチルのような炭素数1~5の低級脂肪族アシルオキシメチル基；例えば1-メトキシカルボニルオキシエチル、1-エトキシカルボニルオキシエチルのような1-炭素数1~4の低級アルコキシカルボニルオキシエチル基；例えばアリル、2-メチルアリル、3-

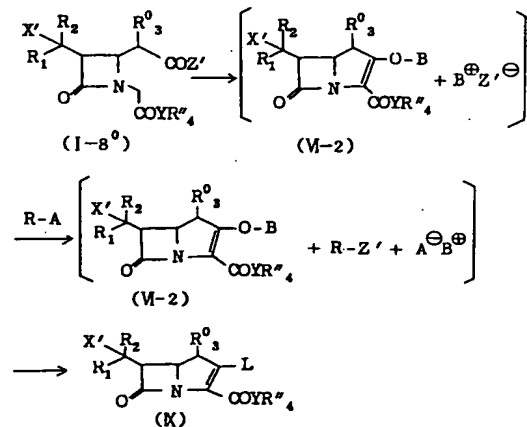
メチルアリル、3-フェニルアリルのような置換または無置換の炭素数3~10の2-低級アルケニル基；例えばベンジル、p-メトキシベンジル、2,4-ジメトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-クロロベンジルのような置換あるいは無置換のモノアリアルアルキル基；例えばジフェニルメチル、ジ-p-フェニルメチルのような置換あるいは無置換のジアリアルアルキル基；例えばフェニル、p-クロロフェニル、2,4,5-トリクロロフェニル、p-ニトロフェニル、o-ニトロフェニル、p-メトキシフェニルのような置換あるいは無置換のアリアル基；例えば2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、2-(4,6-ジメチル)ピリミジルのようなヘテロアリアル基；およびフタリル基等を挙げることができる。

CO_2Z' がカルボキシ基の活性エステルまたは活性酸無水物である場合には、 Z' 基としては例えば塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子；例えばエトキシカルボニルオキシ、イソプロピル

オキシカルボニルオキシ、sec-ブチルオキシカルボニルのような炭素数1~5の低級アルキルオキシカルボニルオキシ基；例えばメタンホルホニルオキシのような炭素数1~4の低級アルカンホルホニルオキシ基；例えばp-トルエンホルホニルオキシのようなアリアルホルホニルオキシ基；例えばジメチルホルホルオキシ、ジエチルホルホルオキシのようなジ(炭素数1~4の低級アルキル)ホルホルオキシ基；例えばジ(フェニル)ホルホルオキシのようなジアリアルホルホルオキシ基；例えばN-サクシイミドオキシ、N-フタルイミドオキシのような環状イミドオキシ基；イミダゾール、トリアゾールのヘテロアリアル基；例えば3-(2-チオキノ)-チアゾリジニルのようなヘテロシクロアルキル基等を挙げることができる。また CO_2Z' が保護されたカルボキシ基またはチオールカルボキシ基である場合に用いられるカルボキシ基の保護基およびチオールカルボキシ基の保護基は前述と同様のものを好適なものとして挙げることができる。

さらに置換アリアルオキシ基としては好適なものとしてp-ニトロフェニルオキシ、o-ニトロフェニルオキシ、2,4,5-トリクロロフェニルオキシ等を挙げることができ、ヘテロアリアルオキシ基としてはo-ピリジルオキシ、p-ピリジルオキシ等を挙げることができる。

本発明製造方法を下記反応式に従ってさらに詳しく説明する。



特開昭62-103084(5)

(式中、 $R_1, R_2, R^0_3, R^0_4, X', Y, Z'$ および L は前記と同じ意味を表わし、 B はアルカリ金属原子を示し、 $R-A$ はアルキル化剤あるいはアシル化剤を示す。)

一般式 (I-8⁰) で表わされる化合物を不活性溶媒中、塩基で処理後、化合物 (VI-2) を取り出すことなく、反応液中の活性エステルもしくは活性酸無水物の残基または保護されたチオールカルボキシル基のチオール残基 (Z'^{\ominus}) をヨードメタン、ヨードプロパン、臭化アリル、臭化ベンジル、p-トルエンスルホン酸メチルエステル等のアルキル化剤、p-トルエンスルホンクロリド、メタンスルホンクロリド等のアシル化剤によつて捕捉した後、水酸基の活性エステル化剤と処理することにより、一般式 (K) で表わされるカルバペネム化合物へ誘導することができる。

ここで L で示される水酸基の活性エステルとは、例えば置換もしくは無置換アリールスルホン酸エステル、低級アルカンスルホン酸エステル、ハロゲンノ低級アルカンスルホン酸エステルまたはジア

ン酸エステル、メタンスルホン酸エステル、ジフエニルホスホリツクアジッドエステルを挙げることができる。アルカリ金属原子としてはリチウム、ナトリウム、カリウムなどが例示される。

不活性溶媒としては、不活性なものであれば特に限定はないが、好適なものとして例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド (HMPT)、セブタノール及びその混合溶媒等を挙げることができる。また好適な塩基としてはリチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ソジウムアミド等のアミン類の金属塩、ポタシウムセブトキサイド等のアルコール類の金属塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類およびソジウムメチルスルフィニルメチド等を挙げることができる。

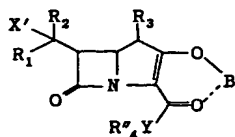
リールホスホリツクアジッドエステルを示すか、またはハロゲン化水素とのエステルであるハロゲン化物を示す。したがつて、水酸基の活性エステル化剤とは、化合物 (VI-2) と反応して上述のような活性エステルを生成する試剤である。さらに、置換もしくは無置換アリールスルホン酸エステルとしては、例えばベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、p-ニトロベンゼンスルホン酸エステル、p-プロモベンゼンスルホン酸エステルなどを、低級アルカンスルホン酸エステルとしては、例えばメタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステルなどを、ハロゲンノ低級アルカンスルホン酸エステルとしては、例えばトリフルオロメタンスルホン酸エステルなどを、ジアリールホスホリツクアジッドエステルとしては、例えばジフエニルホスホリツクアジッドエステルなどを、またハロゲン化物としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素化合物などを挙げることができる。このようなアルコールの活性エステルの中で好適なものとしては、p-トルエンスルホ

塩基は反応が十分に進行するだけの量を用いることが望ましく、適当量は1.5～3当量ということができる。また反応は適宜冷却または加熱することにより抑制または促進することができるが、好適な反応温度は-75℃～50℃ということができる。

なお、反応終了後は通常の有機化学的手段によつて成體体を取り出すことができる。

R^0_3 が低級アルキル基である場合、一般式 (I-8⁰) で表わされる化合物を不活性溶媒中、塩基で処理して得られるエノレートの塩 (VI-2) は原料化合物 (I-8⁰) の不斉炭素 (C5位) に基づく立体をそのまま保持しており、化合物 (K) に誘導後も原料化合物の R^0_3 のアルキル基の立体を保持したものが得られ、本反応によつてエピマー化することなく、カルバペネム誘導体 (K) が得られる。

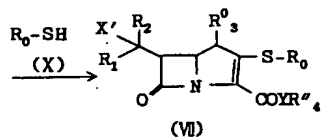
この場合、反応系内で生じるエノレート (VI-2) は以下の式



に示すようなキレート構造をとっている可能性がある。

水酸基の活性エステル化剤は反応が充分に進行するだけの量が必要であり、一般式 (I-8) で表わされる化合物に対して 1 ~ 1.5 当量用いて行うことができる。反応温度は -78℃ ~ 60℃ の範囲で行われるが、-40℃ ~ 10℃ の範囲が好適である。

さらに、前記一般式 (I-8⁰) で表わされる化合物からカルバペネム化合物 (VI) を直接に得ることを所望する場合には、化合物 (I-8⁰) を②で述べた方法によつてカルバペネム誘導体 [K] に誘導後化合物 [K] をとり出すことなく、さらにメルカプタン化合物 (X)



〔式中、 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_0, R-A, B, X', Y$ および Z' は前述と同じ意味を有する。〕

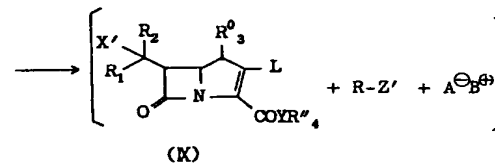
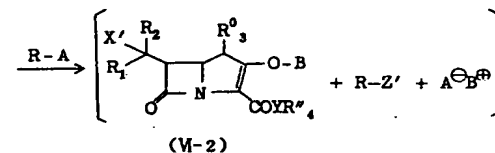
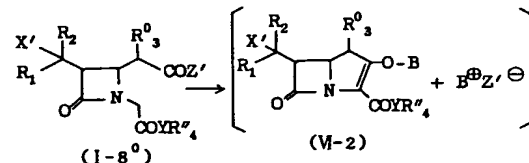
この場合メルカプタン化合物 (X) との処理において、加えられる塩基は最初の処理 (閉環反応) に用いられるものと同一でも異なつていてもよく、またさらに別の不活性溶媒を加えることに反応を促進することもできる。

この場合の塩基としては、前述した化合物 (VI-2) に変換する際に用いられるものの他に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -ウンデカ-7-エン (DBU)、1,5-ジアザビシクロ [4.3.0] -ノナ-5-エン (DBN)、1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン (DABCO) 等の有機塩基を挙げることがで

特開昭62-103084(6)

〔式中 R_0 は前述と同じ意味を有する。〕

および塩基を加えて処理することにより一般式 (VI) で表わされるカルバペネム化合物へ導くことができる。これを次の反応式に示す。



きる。またさらに反応促進のために添加される不活性溶媒としては、好適にはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を挙げることができる。

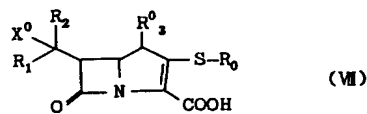
メルカプタン化合物 (X) とともに加えられる塩基は反応が充分進行するだけの量が必要であり、メルカプタン (X) に対して通常 1 ~ 1.5 当量を用いて行うことができる。メルカプタン (X) は反応が充分進行するだけの量が必要であり、大過剰量を用いることができるが化合物 (I-8⁰) に対して 1 ~ 2 当量を用いて行うことができる。なお、メルカプタン化合物 (X) および塩基は、上述のように各々を個別に加えるか、またはこれに代えてメルカプタン化合物 (X) と塩基との塩を加えてもよい。

なお、一般式 (K) で表わされるカルバペネム誘導体を単離した場合には、該誘導体とメルカプタン化合物 (X) とを上述の方法と同様にして反応させることにより、一般式 (VI) で表わされるカルバペネム化合物を製造することができる。

特開昭62-103084(7)

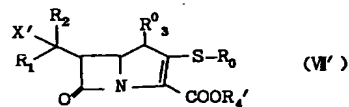
以上のようにして、 β -ラクタム化合物(Ⅰ-8⁰)から一般式(K)で表わされるカルバペネム誘導体、または必要に応じて一般式(VI)で表わされるカルバペネム化合物を製造することができる。

このようにして得られるカルバペネム化合物(VII)は、以下のようにして容易にカルバペネム化合物(VIII)を得ることができる。



[式中、 R_1, R_2, R_3 および R_0 は前述と同じ意味を有し、 X^0 は水素原子または水酸基を示す。]へ導くことができる。

(i) 前記一般式(VII)においてYが酸素原子である場合には、該化合物、すなわち一般式(VII')

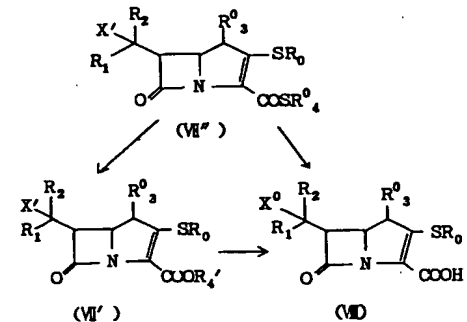


鉛による還元が好適であり、保護基がアラルキルオキシカルボニル基、アラルキル基、ベンズヒドリル基である場合には白金あるいはパラジウム-炭素のような触媒を用いる接触還元反応が好適である。この接触還元反応で使用される溶媒としては、メタノール、エタノールのような低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類もしくは酢酸、またはこれらの有機溶媒と水あるいはリン酸、モルホリン、プロピルアルコール等の緩衝液との混合溶剤が好適である。反応温度は0℃～100℃の範囲で行われるが、0℃～40℃の範囲が好適である。また水素圧は常圧あるいは加圧下で行うことができる。また、保護基が α -ニトロベンジルオキシカルボニル基または α -ニトロベンジル基である場合には、光反応によっても保護基を除去することができる。

(ii) 前記一般式(VII)においてYが硫黄原子である場合には、該化合物(VII'')から次のようにしてカルバペネム化合物(VIII)を製造することができる。

[式中、 R_1, R_2, R_3, R_0 および X' は前述と同じ意味を有し、 R_4' はカルボキシ基の保護基を示す。]

で表わされる化合物から、水酸基の保護基の除去反応、カルボキシ基の保護基の除去反応あるいはアミノ基の保護基の除去反応を適宜組合せて行うことにより、抗菌活性を有する一般式(VIII)で表わされるカルバペネム化合物を得ることができる。保護基の除去はその種類により異なるが一般に知られている方法によつて除去される。例えば前記一般式(VII')において、水酸基の保護基および酸素原子の保護基がハロゲンアルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基である化合物、カルボキシ基の保護基がハロゲンアルキル基、アラルキル基またはベンズヒドリル基である化合物は適当な還元反応に付することによつて保護基を除去することができる。そのような還元反応としては保護基がハロゲンアルコキシカルボニル基やハロゲンアルキル基である場合には、酢酸、テトラヒドロフラン、メタノール等の有機溶媒と重



[式中、 $R_1, R_2, R_3, R_4', R_0, X'$ および X^0 は前述と同じ意味を有し、 R_4' はチオールカルボキシ基の保護基を示す。]

すなわち、化合物(VII'')からは必要に応じて前述のごとく各種の保護基の除去反応に付し、チオエステル基については公知の各種の触媒による加水分解によつて一般式(VIII)で表わされるカルバペネム化合物へ誘導できるが、例えばトリフルオロ酢酸銀等の銀塩の存在下アルコール類と処理することにより化合物(VII')に変換後、前述(i)と同様の

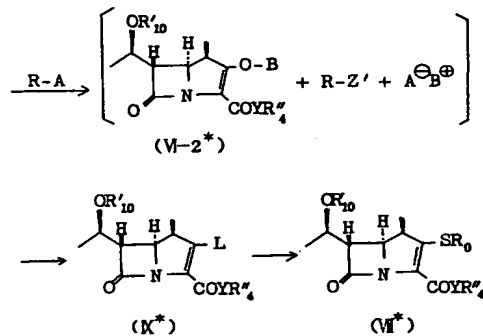
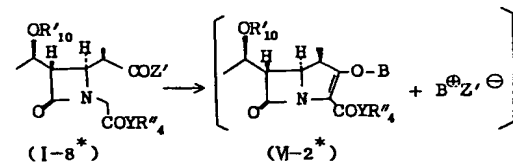
特開昭62-103084(8)

処理により、カルバペネム化合物(VII)を得ることもできる。さらに、シラノール等のシリル化合物との処理によつても直接カルバペネム(VII)を得ることができる。

カルバペネム化合物(VI')及び(VI'')における3位置換基SR₀のR₀はこれまで知られているカルバペネム化合物に用いられているものであればいずれでもかまわないが、例えば以下のような例をあげることができる。すなわち、置換および無置換の、炭素数1~10のアルキル基もしくはアルケニル基；環中に3~6ケの炭素原子を有するシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、シクロアルキル-アルキル基；フェニル等のアリール基、アリール部がフェニルであり、アルキルが炭素数1~6ケのアリールアルキル基；ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロシクロアルキル基；なお、上述の基はアミノ基、モノ、ジ-およびトリアルキルアミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、メルカプト基、アルキルチオ基、フェニルチオ等のアリールチオ基、ス

ルフアモイル基、アミジノ基、グアニジノ基、ニトロ基、クロロ、ブロモ、フルオロ等のハロゲン基、シアノ基、およびカルボキシ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよく；上述のヘテロ環部分のヘテロ原子は1~4ケの酸素、窒素又は硫黄原子からなる群から選ばれる；上述の置換基のアルキル部分は1~6ケの炭素原子を有する。

必ずしも以下に示したものに限定されるものではないが、本発明の製造方法を、1-β-メチルカルバペネム化合物の製造法を例にあげて以下に示す。



(式中、R'₄、Y、Z'、B、R-A、LおよびR₀は前述と同じ意味を有し、R'₁₀は水酸基の保護基を示す。)

一般式(I-8*)で表わされるβ-ラクタム化合物を以下の順序、

- 1) 不活性溶媒中、塩基で処理する；
 - 2) Z'[⊖]をアルキル化剤あるいはアシル化剤で捕捉する；
 - 3) 水酸基の活性エステル化剤で処理する；
- さらに必要に応じて

4) メルカプタン誘導体(X)

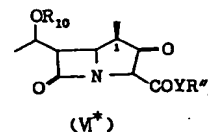


(式中、R₀は前述と同じ意味を有する。)

と塩基の存在下で反応させるか、あるいはメルカプタン誘導体(X)の塩基との塩と反応させる；

で順次同一容器内で反応させることによつて一般式(K*)あるいは(V*)で表わされるカルバペネム化合物を製造することができる。

上記1)、2)、3)の反応を同一容器内で行わず、化合物(I-8*)を1)で示される反応に付した後、反応後処理を行つて得られる一般式(V*)



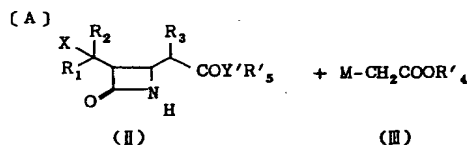
(式中、R'₄、R'₁₀およびYは前述と同じ意味を有する。)

で示される化合物は各種の条件で、例えば塩基存在下での反応後処理、高濃度溶液での保存、アセ

特開昭62-103084(9)

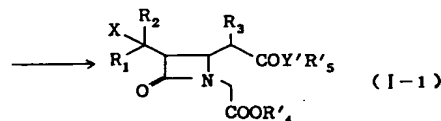
トニトリル等の極性溶媒を用いた溶液中での存在によつて、1位のβ-メチル基のエピマー化が進行し易い。このことから一般式(VI*)で表わされる化合物を取り出した後、化合物(VI*)より一般式(K*)で表わされる化合物を立体選択的に大量に製造する場合には問題があると考えられる。これに対して、反応系内で化合物(VI*)ではなく化合物(VI-2*)のまま、化合物(K*)に誘導する方法は、1位β-メチル基のエピマー化を起こすことなくカルバペネム化合物(K*)あるいは(VI*)へ導くことができるので有利である。

前記一般式(I-8⁰)において、R⁰₃が水素原子である原料化合物は公知の方法またはそれと同様の方法で製造することができ、R⁰₃が低級アルキル基である原料化合物は、例えば次のようにして製造することができる。



素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチレイソブチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリツクアミド(HMPT)、セーブタノール、水等の単一または混合溶媒を好適なものとして挙げることができる。また好適な塩基としては、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデカ-7-エン(DBU)等の有機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、ソジウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等のアミン類の金属塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、カリウムセーブトキシド等の各種の塩基を挙げることができる。

さらにまた、相関移動触媒としては、例えばベンジルトリエチルアンモニウムクロライド、テトラローブチルアンモニウムブロマイド、テトラ



(式中、R₁, R₂ および R'₄ は前記と同じ意味を有し、Xは水素原子、水酸基または保護された水酸基を示し、Y'は酸素原子または硫黄原子を示し、R₃は低級アルキル基を示し、R'₅はカルボキシル基の保護基またはチオールカルボキシル基の保護基を示す。Mは水酸基の活性エステルを示す。) 一般式(II)で表わされる化合物と一般式(III)で表わされる酢酸誘導体とを不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させることによつて一般式(I-1)で表わされるβ-ラクタム化合物を得ることができる。

本反応においては必要に応じて相関移動触媒(Phase transfer catalyst)を用いることができる。

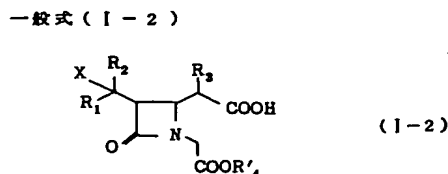
本N-アルキル化反応に用いられる不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水

素類、エチルアンモニウムブロマイド等を必要に応じて用いることができる。

塩基の量および相関移動触媒を用いる場合のその触媒の量は、反応が充分に進行するだけの量を用いることが望ましく、また反応は適宜冷却または加熱することにより抑制または促進することができる。

なお水酸基の活性エステルであるMとして好適なものとしては、例えばメシレート、トシレート等のスルホンエステル、塩素原子、臭素原子、炭素原子等のハロゲン原子等をあげることができる。

(B-1). 前記一般式(I-1)においてY'が硫黄原子である場合には、該化合物を選択的加水分解反応に付すことにより

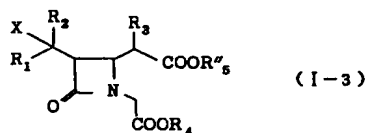


特開昭62-103084(10)

〔式中、 R_1, R_2, R_3, R'_4 および X は前述と同じ意味を示す。〕

で表わされる β -ラクタム化合物を得ることができる。選択的加水分解反応は通常の方法、例えば塩基性条件下での加水分解法に従って実施することができる。

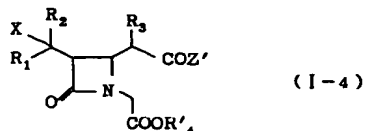
(B-2) 前記一般式 (I-1) において Y' が酸素原子である場合には、該化合物の保護基 R'_4 および R'_5 の一方または両者を除去することにより一般式 (I-3)



〔式中、 R_1, R_2, R_3 および X は前述と同じ意味を示し、 R'_5 は水素原子またはカルボキシ基の保護基を示し、 R'_4 は水素原子またはカルボキシ基もしくはチオールカルボキシ基の保護基を示す。ただし、 R'_5 および R'_4 の少なくとも一方は

同の方法における保護基 R'_4 の導入、保護基 R'_5 の除去はいずれも通常的一般的方法に従って実施することができる。

(C) さらに前記一般式 (I-2) で表わされる化合物を各種の公知の方法でカルボン酸誘導体の活性エステル、活性酸無水物、チオールエステル、アリアルエステルまたはヘテロアリアルエステルとすることにより一般式 (I-4)



〔式中、 R_1, R_2, R_3, R'_4, X および COZ' は前述と同じ意味を示す。〕

で表わされる β -ラクタム化合物を製造することができる。

本反応は例えば次のようにして実施することができる。

(i) 例えばオキザリルクロリド、塩化チオニル等

水素原子である。〕

で表わされる化合物とし、さらに、

(i) 一般式 (I-3) において R'_5 および R'_4 がいずれも水素原子である場合には該化合物に保護基 R'_4 を導入するか、または

(ii) 一般式 (I-3) において R'_5 が保護基であり、 R'_4 が水素原子である場合には、該化合物に新たな保護基 R'_4 を導入したのち R'_5 で表わされる保護基を選択的に除去する

ことにより前記一般式 (I-2) で表わされる β -ラクタム化合物を得ることができる。

保護基 R'_4 および/または R'_5 の除去方法は保護基の種類によつて異なるが、それ自体公知の一般的手法、例えば加水分解、接触還元法、酸または塩基等による処理あるいは還元的手法等により実施することができる。 R'_4 または R'_5 の一方を選択的に除去する場合には、そのような選択的反応が可能となるようにあらかじめ R'_4 と R'_5 の組み合わせを選んでおけばよい。

上記(i)の方法における保護基 R'_4 の導入および

のハロゲン化剤をそのままあるいは塩基の存在下で反応させて酸ハライドを製造することができる。

(ii) 例えばクロルギ酸エチル等のクロロホーマートエステルを塩基の存在下で用いて混合酸無水物を製造することができる。

(iii) 1,1'-カルボニルジイミダゾールで処理することによりアシルイミダゾール誘導体を製造することができる。

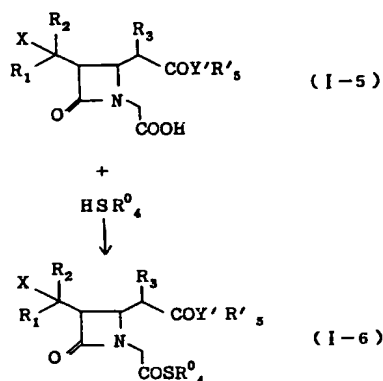
(iv) チアゾリジン-2-チオンをジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 等の脱水剤の存在下で反応させてアシルチアゾリジン-2-チオン誘導体を製造することができる。

(v) 置換あるいは無置換のチオフェノール、4,6-ジメチル-2-メルカプトピリミジン、2-メルカプトピリジン等を、DCC等の脱水剤を用いて縮合させるか前述の酸ハライド、混合酸無水物あるいはアシルイミダゾール誘導体等の活性エステルと反応させる等、通常のメルカプタンのアシル化反応に付することによりチオール

エステルを製造することができる。

(C) N-ヒドロキシキクシイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、置換あるいは無置換のフェノール類、2-ピリドン類と、前述のチオールエステルを製造する場合と同様処理に付すことにより活性エステルを製造することができる。

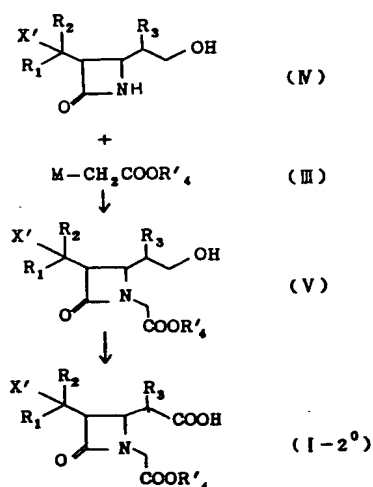
(D)



と同じ意味を示す。]

で表わされるβ-ラクタム化合物は、前述の(B)、(C)で説明した方法に従つて、前記一般式(I-6)で表わされる化合物から製造することができる。

(F)



特開昭62-103084(11)

[式中、 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}'_5, \text{X}$ および Y' は前記と同じ意味を示し、 R^0_4 はチオールカルボキシル基の保護基を示す。]

前記一般式(I-1)で表わされる化合物の保護基 R'_4 を選択的に除去して得られる一般式(I-5)で表わされるカルボン酸誘導体と一般式

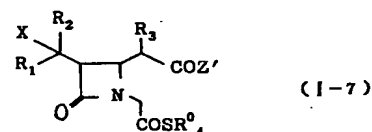


[式中、 R^0_4 は前記と同じ意味を示す。]

で表わされる化合物を反応せしめることにより一般式(I-6)で表わされるβ-ラクタム化合物を製造することができる。

本反応は通常のメルカプタン基のアシル化方法に従つて実施することができる。

(E) さらに一般式(I-7)

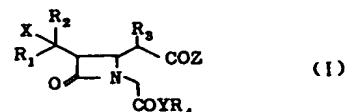


[式中、 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}^0_4, \text{X}$ および Z' は前述

[式中、 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}'_4, \text{X}'$ および M は前記と同じ意味を示す。]

一般式(N)で表わされるアルコール誘導体と一般式(III)で表わされる酢酸誘導体とを不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させることによつて一般式(V)で表わされるβ-ラクタム化合物を得た後、この化合物(V)を酸化剤で処理することにより一般式(I-2⁰)で表わされるβ-ラクタム化合物を得ることができる。本N-アルキル化反応は前の(A)で述べた方法と同様の態様によつて行うことができる。さらにそれに続く酸化反応は、一般に一般アルコールをカルボン酸に導く際に用いられる各種の酸化反応の態様が可能であり、種々の酸化剤の使用が可能であるが、例えば酸化クロム(VI)-硫酸、酸化クロム-ピリジン等を挙げることができる。

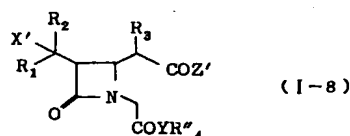
以上のようにして一般式(I)



〔式中、 R_1, R_2, R_3, R_4 および Y は前記と同じ意味を示し、 COZ はカルボキシル基、カルボキシル基の活性エステル、カルボキシル基の活性酸無水物、カルボキシル基の保護基で保護されたカルボキシル基、またはチオールカルボキシル基の保護基で保護されたチオールカルボキシル基を示す。〕

で表わされる β -ラクタム化合物を製造することができる。

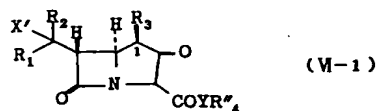
前記一般式 (I-4) または (I-7) で表わされる β -ラクタム化合物において、 X が水酸基である場合にはさらに該化合物の水酸基を通常の方法により保護することにより一般式 (I-8)



〔式中、 $R_1, R_2, R_3, R_4, X', Y$ および Z は前記と同じ意味を示す。〕

する前記の方法と同様の条件で反応させ、反応終了後は通常の有機化学的手段によつて成績体を取り出すことにより実施することができる。

しかしながら例えば一般式 (V-1)



で表わされる化合物の 1 位のアルキル基は塩基での処理あるいは濃縮等の後処理時にエピマー化する可能性があり、その取り扱いには注意を要する。

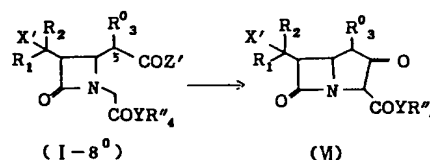
次いで、一般式 (V) で表わされる化合物を、特開昭57-123182号公報等に記載の方法、あるいはその類以の方法で前記カルバペネム化合物 (VI) へ誘導することができる。

なお、前記原料化合物 (III) は特開昭57-123182号公報等に記載の公知の方法に準じて製造するか、または、 Y が硫黄原子である原料化合物を所望する場合には、さらに、前述の一般式 (I-6) で表わされる化合物の製法と同様に、通常

特開昭62-103084(12)

で表わされる β -ラクタム化合物、すなわち前記一般式 (I-8⁰) において R_3^0 が低級アルキル基である化合物を製造することができる。

なお、前記一般式 (VI) で表わされる化合物は、以下の方法によつて製造することもできる。

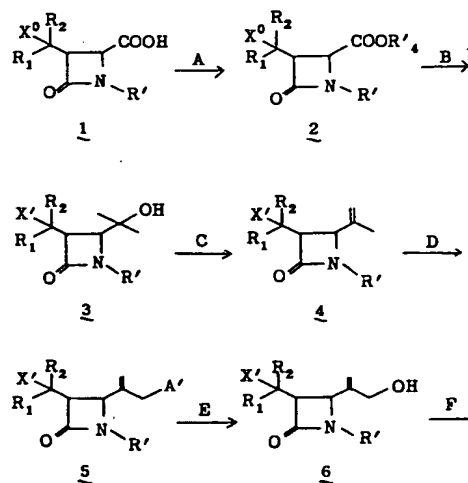


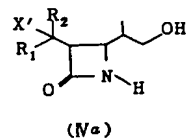
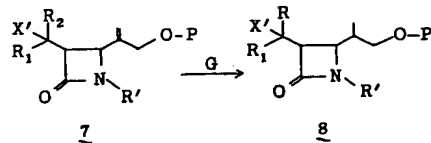
〔式中、 $R_1, R_2, R_3, R_4, X', Y$ および Z' は前記と同じ意味を示す。〕

β -ラクタム化合物 (I-8⁰) を不活性溶媒中塩基で処理することによつて、一般式 (V) で表わされる化合物を得ることができる。本反応では、 R_3^0 が低級アルキル基である場合、原料化合物 (I-8⁰) の 4 位の β -ラクタム環と結合する不斉炭素 (C 5 位) に基づく立体を保持した生成物 (V) を主成績体として得ることができる。本反応は、化合物 (I-8⁰) を閉環して化合物 (V-2) と

の方法に従つて $-SR_4$ 基を導入することにより製造することができる。

また原料化合物 (N) は特開昭55-89285号公報に記載の公知の方法に準じて製造することができるが、例えば以下に示す方法によつても製造することができる。





[式中、 R_1, R_2, X^0 および X' は前記と同じ意味を有し、 R' は窒素原子の保護基、 A' はハロゲン原子、 P は水酸基の保護基を示す。]

A工程 一般式2で示される化合物は通常、カルボン酸よりエステルを得る各種の公知の方法によつて、例えば塩基の存在下で、特開昭58-96060号公報に記載の方法で得られるカルボン酸1を各種のアルキルハライドと反応させるか、低級アルコールとの脱水反応によつて得ることができる。

ることができる。

G工程 一般式8で示される化合物は化合物7を、例えば接触還元のような水素添加に付することにより得ることができる。

H工程 一般式(Na)で示される化合物は化合物8を水酸基の保護基Pそしてアミノ基の保護基 R' の除去反応を同時あるいは順次実施して得ることができる。

前記一般式(I)で示される化合物の3位、4位の炭素原子、4位の置換基内の β -ラクタム環と結合する炭素原子あるいは、例えば R_1 =メチル、 R_2 =水素原子、 X =水酸基の場合の如く、 R_1, R_2, X が各々異なる場合の3位の置換基内の β -ラクタム環と結合する炭素原子はいずれも不斉炭素である。従つて一般式(I)で示される化合物には不斉炭素に基づく光学異性体および立体異性体が存在し、これらの異性体がすべて単一の式で示されているが、これによつて本発明の記載の範囲は限定されるものではない。しかしながら、好適には、4位の炭素原子がテエナマイシンと同配位である下式

特開昭62-103084(13)

B工程 一般式3で示される化合物は化合物2をメチルマグネシウムハライド、あるいはメチルリチウム等の有機金属化合物と不活性溶媒中で反応させ、 X^0 が水酸基である場合には一般的に用いられる水酸基の保護反応に付して得ることができる。

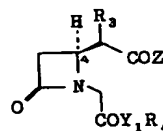
C工程 一般式4で示される化合物は、化合物3を塩基の存在下あるいは非存在下に塩化チオニル、塩化トシル等の脱水試剤によつて行われる脱水反応に付すことにより得ることができる。

D工程 一般式5で示される化合物は、化合物4を不活性溶媒中、アリルメチル基をハロゲン化する際に用いられる各種のハロゲン化剤、例えば分子状ハロゲン、 N -ハロゲノサクシイミド等と反応させることにより得ることができる。

E工程 一般式6で示される化合物は化合物5を銅、銀等の重金属の低原子価イオン塩の存在下に加水分解することにより得ることができる。

F工程 一般式7で示される化合物は化合物6を一般的な水酸基の保護反応に付すことにより得

配位の化合物を挙げることができる。



次に実施例、参考例をあげて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はもちろんこれらによつてなんら限定されるものではない。

なお、略号の意味は次のとおりである。

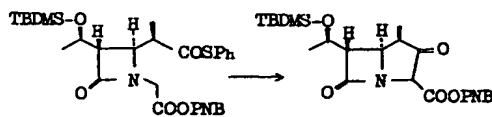
TBDMS	: テーブチルジメチルシリル基
Me	: メチル基
Ph	: フェニル基
Z	: ベンジル基
t-Bu	: テーブチル基
PNB	: p-ニトロベンジル基
PMB	: p-メトキシベンジル基
Im	: 1-イミダゾリル基
Bt	: 1-ベンゾトリアゾリル基
Ac	: アセチル基

特開昭62-103084(14)

PNZ : p-ニトロベンジルオキシカルボニル基

DAM : ジ-(p-アニシル)メチル基

実施例1-1-(1)



(3S,4S)-3-[(1R)-1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル-2-アゼチノン(70mg)を乾燥トルエン(0.6ml)にとかし、水冷下、水酸化ナトリウム(50%油性)(125mg)の乾燥テトラヒドロフラン(0.1ml)の懸濁液に滴下し、30分撹拌した。p-トルエンスルホン酸1水和物57mgを加え、さらに10分間撹拌後冷却した酢酸エチル20mlで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し(4R,5R,6S,8R)-4-メチル-6-(1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシエチル)

ロフラン(4:1)の混合溶媒0.6mlにとかし、水冷下に水酸化ナトリウム(50%油性)11mgを加えて1時間撹拌し、反応混合物をそのままNMR測定した。

実施例1-1-(3)

実施例1-1-(2)に記載された反応を重ベンゼン-重ジメチルスルホキシド(9:1)の混合溶媒中で実施し、反応液をそのままNMR測定した。

NMRスペクトルデータ

実施例	溶媒	5-H	6-H
1-1-(2)	C ₆ D ₆ -THF _d ₈ (4:1)	3.08, d J=6.3Hz	3.93, d J=8.9Hz
1-1-(1)	C ₆ D ₆ -THF _d ₈ (4:1)	2.98, dd J=2.6と5.3Hz	4.08, dd J=2.6と7.9Hz
1-1-(3)	C ₆ D ₆ -DMSO _d ₆ (9:1)	3.16, d J=7.3Hz	4.00, d J=7.6Hz
1-1-(1)	C ₆ D ₆ -DMSO _d ₆ (9:1)	3.08, dd J=2.6と5.0Hz	4.10, dd J=2.6と7.9Hz

なお、4- α -メチル体である(4S,5R,6S,8R)-4-メチル-6-(1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アゼチンクロ(320)ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボン酸p

-1-アゼチンクロ(320)ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボン酸p-ニトロベンジルエステルを得た。

IR^{neat}_{max}(cm⁻¹): 1760, 1605, 1520, 1460, 1350, 1250, 1220, 1110, 1045, 835, 780, 738;

NMR δ (CDCl₃): 1.21(3H, d, J=7.6Hz), 1.29(3H, d, J=6.3Hz), 2.80(1H, m), 3.22(1H, dd, J=2.3と6.3Hz), 4.18(1H, dd, J=2.3と1.9Hz), 4.29(1H, m), 4.72(1H, s), 5.30(2H, ABq, J=13.2Hz), 7.54(2H, d, J=8.9Hz), 8.24(2H, d, J=8.9Hz)。

実施例1-1-(2)

(3S,4S)-3-[(1R)-1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル-2-アゼチノン(60mg)を重ベンゼン-重テトラヒド

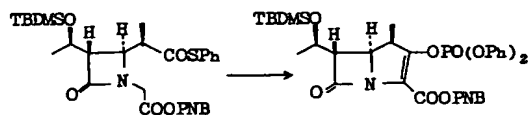
-ニトロベンジルエステルを、実施例1-1-(2)と同様の処理をした場合、反応液は実施例1-1-(2)とは異なるNMRスペクトルを示した。

NMR δ (C₆D₆-THF_d₈(4:1)):

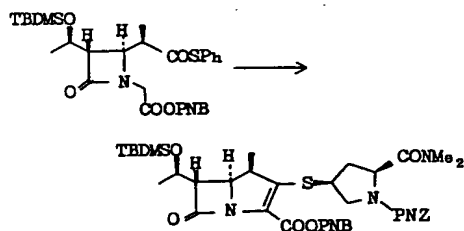
2.93(1H, d, J=6.8Hz, 5-H), 3.52(1H, d, J=9.8Hz, 6-H)。

また実施例1-1-(1)で得た(4R,5R,6S,8R)-4-メチル-6-(1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アゼチンクロ(320)ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボン酸p-ニトロベンジルエステルを実施例1-1-(2)と同様の処理に付して反応液をNMR測定した。反応終了5分後では β -メチル体と α -メチル体がほぼ1:1で存在していることを示した。さらに5時間室温放置後では全て α -メチル体であった。なお実施例1-1-(2)で得た反応液の5時間室温放置後のNMRスペクトルは β -メチル体のままであることを示した。

実施例1-2



(3S,4S)-3-[(1R)-1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン(117mg, 0.2 mM)を乾燥テトラヒドロフラン-トルエン(1:1)の混合液(1.2 ml)にとかして、水素化ナトリウム(50 多油性)(22mg, 0.46 mM)と乾燥テトラヒドロフラン-トルエン(1:1)の混合液(0.2 ml)との懸濁液に-20℃で滴下し、1時間攪拌後、ヨードメタンの2 Mテトラヒドロフラン溶液(0.1 ml)を加え、さらに30分攪拌した。次にジフェニルクロロホスフェート56mg(0.21 mM)を0.1 mlの乾燥トルエンにとかして滴下し、1.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル20 mlで希釈し、食塩水で数回洗浄後、硫酸マグネシウム-炭酸カ



(3S,4S)-3-[(1R)-1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン(415mg, 0.708 mM)を乾燥トルエン-テトラヒドロフラン(4:1)の混合溶媒(4 ml)にとかし、水素化ナトリウム(50 多油性)(75mg, 1.56 mM)と乾燥トルエン-テトラヒドロフラン(4:1)の混合液(0.75 ml)との懸濁液に-20℃で滴下し、1時間攪拌後、ヨードメタンの0.5 Mテトラヒドロフラン溶液(1.49 ml, 0.745 mM)を滴下しさらに30分攪拌した。次に同温度でジフェニルクロロホスフェート(218.5mg,

特開昭62-103084(15)

リウム(10:1)の混合乾燥剤で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製し(4R,5R,6S,8R)-3-ジフェニルホスホリルオキシ-4-メチル-6-(1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸p-ニトロベンジルエステル(115mg)を得た。

IR_{max}^{neat}(cm⁻¹): 1775, 1725, 1630, 1585, 1518, 1482, 1340, 1285, 1185, 1160, 938, 825, 770;
NMR δ (CDCl₃): 0.06(3H, s), 0.07(3H, s), 0.86(9H, s), 1.20(3H, d, J=7.9Hz), 1.23(3H, d, J=6.3Hz), 3.29(1H, dd, J=3.0と6.0Hz), 3.43(1H, m), 4.22(2H, m), 5.28(2H, ABq, J=1.35Hz), 7.56(2H, d, J=8.9Hz), 8.14(2H, d, J=8.9Hz).

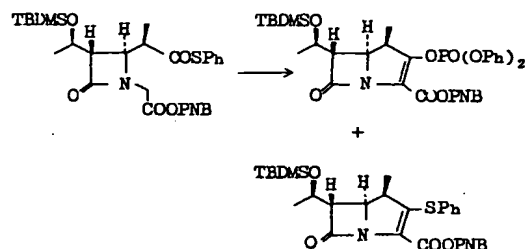
実施例1-3

0.814 mM)の乾燥トルエン(2.2 ml)溶液を滴下し、2時間攪拌した。その後(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニル-4-メルカプトピロリジン(237.5mg, 0.67 mM)、次いで水素化ナトリウム(50 多油性)(323mg, 0.67 mM)を加え2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル50 mlで希釈し、冷食塩水で数回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、(4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-p-ニトロベンジル-3-(4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルピロリジン)-4-メチル-6-(1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(329mg)を得た。

IR_{max}^{neat}(cm⁻¹): 1775, 1715, 1660, 1610, 1525, 1400, 1345, 1210, 1140, 1110, 835, 755.

特開昭62-103084(16)

実施例1-4



(3S,4S)-3-[(1R)-1-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン(69mg, 0.12mM)の乾燥トルエン(0.6ml)の溶液を、水素化ナトリウム(50多油性)(125mg, 0.26mM)と乾燥テトラヒドロフラン(0.1ml)の懸濁液に氷冷下で滴下し、30分間攪拌後ジフェニルクロロホスフェート(67mg, 0.25mM)を加え1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル10mlで希釈し、食塩水で数回洗浄後、硫酸マグネシ

(4R,5S,6S,8R)-3-フェニルチオ-4-メチル-6-(1-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3,2,0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸

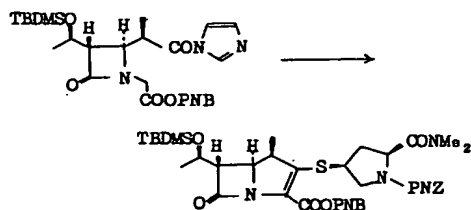
-

ニトロベンジルエステル

IR_{max}^{neat}(cm⁻¹): 1765, 1707, 1522, 1378, 1350, 1340, 1140;

NMR δ (CDCl₃): 0.06(6H, s), 0.84(9H, s), 0.95(3H, d, J=7.3Hz), 1.17(3H, d, J=6.3Hz), 3.06(1H, m), 3.19(1H, dd, J=2.9と5.0Hz), 4.22(2H, m), 5.40(2H, ABq, J=13.9Hz), 7.3~7.6(5H, m), 7.69(2H, d, J=8.9Hz), 8.23(2H, d, J=8.9Hz).

実施例2



ウム炭酸カリウム(10:1)の混合乾燥剤で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製し、(4R,5S,6S,8R)-3-フェニルチオ-4-メチル-6-(1-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3,2,0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸

-

ニトロベンジルエステル(37mg)と(4R,5R,6S,8R)-3-ジフェニルホスホリルオキシ-4-メチル-6-(1-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3,2,0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸

-

ニトロベンジルエステル(34mg)を得た。

(4R,5R,6S,8R)-3-ジフェニルホスホリルオキシ-4-メチル-6-(1-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3,2,0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸

-

ニトロベンジルエステルのIR及びNMRは実施例1-2で得たものと同一であった。

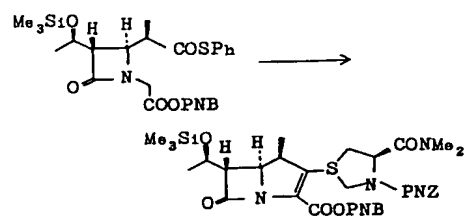
(3S,4R)-3-[(1R)-1-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-(1-イミダゾリルカルボニル)エチル]-1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン(52mg, 0.096mM)を乾燥トルエン-テトラヒドロフラン(4:1)の混合液(0.5ml)にとかし、氷冷下に水素化ナトリウム(50多油性)10mgを加えた後、乾燥ジメチルホルムアミド0.05mlを加えた。次にジフェニルクロロホスフェート(60mg, 0.22mM)を加え、2時間攪拌した後(2S,4S)-1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニル-4-メルカプトピロリジン(35.3mg, 0.1mM)を加え、さらに水素化ナトリウム(50多油性)(5mg)を加えて、1.5時間攪拌し、酢酸エチル10mlで希釈し、冷食塩水で数回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製し、(4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-*p*-ニトロベンジル-3-[4-(1-*p*-ニトロベンジルオキ

特開昭62-103084(17)

シカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルビロリジニル)チオ]-4-メチル-6-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ〔3,2,0〕ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレートを得た。

ここで得た化合物のIR及びNMRは実施例1-3で得た化合物と同一であつた。

実施例3

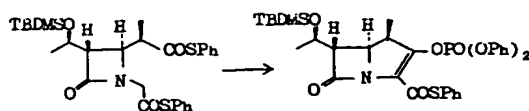


(3*S*,4*S*)-3-[(1*R*)-1-トリメチルシリルオキシエチル]-4-[(1*R*)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン(109mg, 0.2mM)を実施例1-3と同様の方法に

20mgの乾燥*N,N*-ジメチルホルムアミド0.2ml溶液に水酸化ナトリウム2.6mgを加え室温で20分攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈後pH 6.8.6リン酸緩衝液を加えて分液した。水層をさらにジエチルエーテルで2回抽出後有機層を合わせ、水(3回)、食塩水(2回)の順に洗浄した。有機層を芒硝で乾燥後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(4*R*,5*R*,6*S*,8*R*)-4-メチル-6-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ〔3,2,0〕ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸フェニルチオエステルを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1780(oh), 1760, 1750(oh), 1710, 1250, 1140, 1062, 830, 775, 742.

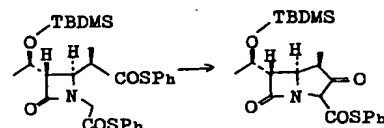
実施例4-2



より(4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,2'*S*,4'*S*)-*p*-ニトロベンジル-3-[(4-[(1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルビロリジニル)チオ]-4-メチル-6-(1-トリメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ〔3,2,0〕ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレートを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1765, 1705, 1650, 1600, 1512, 1395, 1335, 1200, 1130, 1100, 840, 740.

実施例4-1



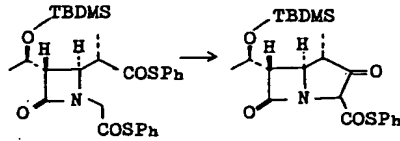
(3*S*,4*S*)-3-[(1*R*)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1*R*)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-(1-フェニルチオカルボニルメチル)-2-アゼチジノン

(3*S*,4*S*)-3-[(1*R*)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1*R*)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-フェニルチオカルボニルメチル-2-アゼチジノン(60mg, 0.107mM)を乾燥アセトニトリル(1ml)にとかし、氷冷後水酸化ナトリウム(50多油性)(13mg, 0.27mM)を加え、15分攪拌した。次にジフェニルクロロホスフェート(57.5mg, 0.21mM)の乾燥アセトニトリル(0.3ml)溶液を滴下し、1.5時間攪拌した。酢酸エチル10mlで希釈し、食塩水で数回洗浄した後、硫酸マグネシウム-炭酸カリウム(10:1)の混合乾燥剤で乾燥し溶媒を留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製し(4*R*,5*R*,6*S*,8*R*)-3-ジフェニルホスホリルオキシ-4-メチル-6-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ〔3,2,0〕ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸フェニルチオエステル(55mg)を得た。

ここで得た化合物のIR及びNMRは実施例3

-1で得た化合物と同一であつた。

実施例5

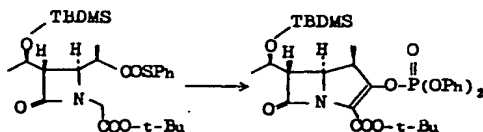


(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-(1-フェニルチオカルボニルメチル)-2-アゼチジノン
20 mgを乾燥ヘキサメチルホスホリントリアミド-テトラヒドロフラン(1:100)混合溶媒0.2 mlに溶かし、-30℃でリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの0.5 Mテトラヒドロフラン溶液0.3 mlを滴下した。0~5℃に昇温し、25分間攪拌した後反応液をジエチルエーテルで希釈し、pH 6.86リン酸緩衝液を加え分液した。水層をさらにジエチルエーテルで2回抽出し、先の有機層と合わせ、食塩水で3回洗浄した後芒硝

リル)アミドの0.1 Mテトラヒドロフラン溶液3.84 mlを滴下した。0~5℃に昇温した後pH 8.0リン酸緩衝液を加えて反応を停止し、ジエチルエーテルを用いて2回抽出した。有機層をpH 8.0リン酸緩衝液で洗浄(2回)した後芒硝で乾燥した。溶媒留去して(4R,5R,6S,8R)-*t*-ブチル-4-メチル-6-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレートを得た。

NMR δ (CDCl₃): 0.10(6H, s), 0.89(9H, s), 1.18(3H, d, J=7.9Hz), 1.27(3H, d, J=6.6Hz), 1.46(9H, s), 2.76(1H, m), 3.18(1H, dd, J=2.5Hzと5.8Hz), 4.22(1H, dd, J=2.5Hzと8.1Hz), 4.58(1H, s)。

実施例6-2

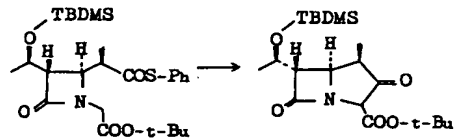


特開昭62-103084(18)

で乾燥した。溶媒留去した残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(4S,5R,6S,8R)-4-メチル-6-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボン酸フェニルチオエステルを得た。

IR_{max}^{neat}(cm⁻¹): 1760, 1700, 1435, 1367, 1247, 827, 765, 740, 680。

実施例6-1



(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-(1-*t*-ブチルオキシカルボニルメチル)-2-アゼチジノン65 mgを乾燥テトラヒドロフラン1.0 mlに溶かし、-70℃でリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの0.1 Mテトラヒドロフラン溶液3.84 mlを滴下した。0~5℃に昇温した後pH 8.0リン酸緩衝液を加えて反応を停止し、ジエチルエーテルを用いて2回抽出した。有機層をpH 8.0リン酸緩衝液で洗浄(2回)した後芒硝で乾燥した。溶媒留去して(4R,5R,6S,8R)-*t*-ブチル-4-メチル-6-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレートを得た。

(3S,4S)-4-[(R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-1-*t*-ブチルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン101 mgを乾燥テトラヒドロフラン2 mlに溶かし、窒素気流下-50℃に冷却した。これにリチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液(0.1 M)5 mlを滴下し、2時間で0℃まで昇温した。続いてジフェニルクロロホスフェート120 mgを乾燥アセトニトリル7 mlにとかし、氷冷下に滴下した。そのまま2時間攪拌後、冷却したエーテルエーテル20 mlとpH 6.86のリン酸緩衝液20 mlの混合液に反応液を注入し、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し、得られた油状残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製し(4R,5R,6S,8R)-3-(ジフェニルホスホリルオキシ)-4-メチル-6-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸*t*-ブチル

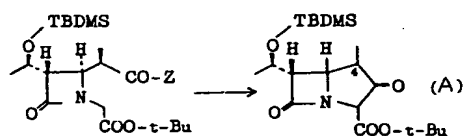
特開昭62-103084(19)

ルエステル(835 μ)を得た。

IR_{max}^{NaCl}(cm⁻¹): 1780, 1718, 1635, 1585,
1482, 1360, 1285, 1185,
1158, 960, 940, 830, 765;
NMR δ (CDCl₃): 1.17(3H, d, J=7.6Hz), 1.21(3H, d,
J=6.3Hz), 3.22(1H, dd, J=3.0Hzと
6.0Hz), 3.42(1H, m), 4.12(1H, dd,
J=3.0Hzと10.0Hz), 4.21(1H, m)。



実施例6-3

以下の表に示す原料化合物を用い、実施例6-1と同様の方法により(5R, 6S, 8R)- ϵ -ブチル-4-メチル-6-(1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ(3,2,0)-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート(化合物(A))を4R体及び4S体の混合物として得た。



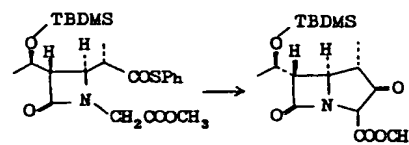
(3S, 4S)-3-((1R)-1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-((1S)-1-フェニルチオカルボニルエチル)-1-(1-メチルシロカルボニルメチル)-2-アゼチノン50 μ gを乾燥ヘキサメチルホスホリクトリアミド-テトラヒドロフラン(1:100)混合溶媒0.6 μ lに溶かし、-30 $^{\circ}$ Cにてリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの1Mテトラヒドロフラン溶液0.44 μ lを滴下した。反応液を室温まで昇温し、原料消失後反応液を氷冷した。反応混合物にpH 6.86リン酸緩衝液を加えた後、ジエチルエーテルで希釈した。分液後水層をジエチルエーテルで更に2回抽出し先の有機層と合わせ、食塩水で5回洗浄した後、芒硝乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(4S, 5R, 6S, 8R)-メチル-4-メチル-6-(1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ(3,2,0)-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレートを得た。

IR_{max}^{CHCl₃}(cm⁻¹): 1770, 1760, 1740, 1435,

原料化合物	反応条件
- Z	
① - Cl	LiN(Si(CH ₃) ₃) ₂ THF, -70 $^{\circ}$ C \rightarrow 0 \sim 5 $^{\circ}$ C
② - O - 	上に同じ
③ - O - Bt	上に同じ
④ - S - 	上に同じ

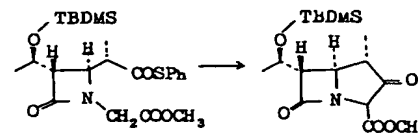
ここで得た化合物のNMRは実施例6-1及び実施例7-2で得た化合物と同一であった。

実施例7-1-(1)



1245, 1120, 825;
NMR δ (CDCl₃): 0.10(6H, s), 0.90(9H, s), 1.27
(8H, d, J=7.0Hz), 1.30(3H, d, J=6.2Hz), 2.29(1H, m), 3.14(1H, dd,
J=1.5Hzと5.7Hz), 3.77(3H, s),
4.31(1H, m), 4.71(1H, s)。

実施例7-1-(2)



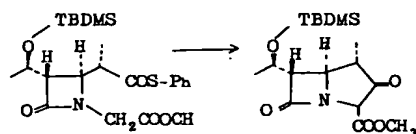
(3S, 4S)-3-((1R)-1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-((1S)-1-フェニルチオカルボニルエチル)-1-(1-メチルシロカルボニルメチル)-2-アゼチノン15 μ gを乾燥ヘキサメチルホスホリクトリアミド-テトラヒドロフラン(1:100)混合溶媒0.2 μ lに溶かし、水素化ナトリウムとジメチルスルホキシドから調製した2.6Mナトリウムメチルスル

特開昭62-103084(20)

フィニルメチド/ジメチルスルホキシド溶液0.05 mlを-20~-25℃で滴下した。5分間攪拌後、0~5℃に昇温して30分間、室温で20分間反応した。再び0~5℃に冷却し、反応液にpH 6.86リン酸緩衝液を加えた後、ジエチルエーテルで希釈した。分液後水層をジエチルエーテルで更に1回抽出し、先の有機層と合わせ、水で3回、次いで食塩水で洗浄した後芒硝乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(4S,5R,6S,8R)-メチル-4-メチル-6-(1- α -ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ(320)-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレートを得た。

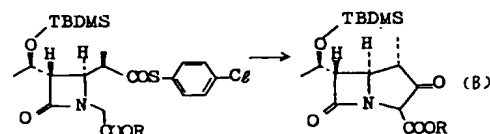
ここで得た化合物のIR, NMRは実施例7-1-(1)で得た化合物と同一であった。

実施例7-1-(3)



実施例7-2

以下の表に示す原料化合物を用い、実施例7-1-(1)と同様の方法により(4S,5R,6S,8R)-4-メチル-6-(1- α -ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ(320)-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボン酸のp-ニトロベンジルエステル及び α -ブチルエステル(化合物(B))を得た。



原料化合物	反応条件
- R	
①- PNB	LiN(Si(CH ₃) ₃) ₂ /HMPT*-THF(1:100), -30℃→室温
②- t-Bu	上記同じ

* HMPT: ヘキサメチルホスホリクトリアミド

(3S,4S)-3-[(1R)-1- α -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1- α -ブチルオカルボニルエチル]-1-(1-メチルオキシカルボニルメチル)-2-アゼチノン15 mgを乾燥ヘキサメチルホスホリクトリアミド-テトラヒドロフラン(1:100)混合溶媒0.2 mlに溶かし、0~5℃でカリウム α -ブチル15 mgを加え、室温まで昇温して30分間攪拌した。反応液を0~5℃に再冷却し、pH 6.86リン酸緩衝液を加えた後、ジエチルエーテルで希釈した。分液後水層をジエチルエーテルで更に1回抽出し、先の有機層と合わせ、水で2回、次いで食塩水で洗浄した後芒硝乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(4S,5R,6S,8R)-メチル-4-メチル-6-(1- α -ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ(320)-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレートを得た。

ここで得た化合物のIR, NMRは実施例7-1-(1)で得た化合物と同一であった。

(4S,5R,6S,8R)-p-ニトロベンジル-4-メチル-6-(1- α -ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ(320)-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート
IR^{CHCl₃}_{max} (cm⁻¹): 1780, 1760, 1720, 1520, 1345, 1245, 1178, 835;

NMR δ (CDCl₃): 0.08(3H, s), 0.10(3H, s), 0.88(9H, s), 1.26(3H, d, J=6.8Hz), 1.30(3H, d, J=6.2Hz), 2.28(1H, m), 3.17(1H, dd, J=2Hzと7Hz), 3.67(1H, dd, J=2Hzと8Hz), 4.30(1H, m), 4.80(1H, s), 5.29(2H, s), 7.53(2H, d, J=9Hz), 8.24(2H, d, J=9Hz).

(4S,5R,6S,8R)- α -ブチル-4-メチル-6-(1- α -ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ(320)-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート
IR^{CHCl₃}_{max} (cm⁻¹): 1760, 1730, 1360, 1142,

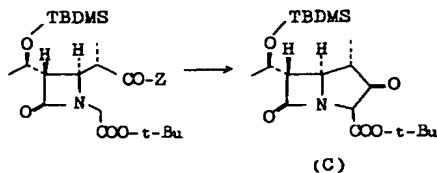
特開昭62-103084(21)

825 ;

NMR δ (CDCl₃): 0.10(6H, s), 0.90(9H, s), 1.27(8H, d, J=6.9Hz), 1.30(3H, d, J=5.9Hz), 1.46(9H, s), 2.24(1H, m), 3.12(1H, dd, J=20Hz と 6.3Hz), 3.66(1H, dd, J=1.9Hz と 8.1Hz), 4.29(1H, m), 4.57(1H, s).

実施例 7-3

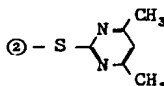

以下の表に示す原料化合物を用い、実施例 4-1 と同様の方法により (4S, 5R, 6S, 8R)- α -ブチル-4-メチル-6-(1- α -ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アゼビシクロ(3.2.0)-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート〔化合物(C)〕を得た。



ルシリルオキシエチル)-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-2-アゼビシクロ(3.2.0)-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート 1.94 回の乾燥アセトニトリル 8.6 ml 溶液を室温で 1 時間撹拌した。これにチオフェノール 1.32 回の乾燥アセトニトリル 2.3 ml 溶液、次いでトリエチルアミン 1.21 回の乾燥アセトニトリル 2 ml 溶液を加え室温で 30 分間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、食塩水で洗浄した。水層をさらに 2 回酢酸エチルで抽出後、有機層を合わせ、食塩水洗浄後、芒硝で乾燥した。溶媒を減圧留去した残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して (3S, 4S)-3-[(1R)-1- α -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-2-アゼビシクロ(3.2.0)-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレートを得た。

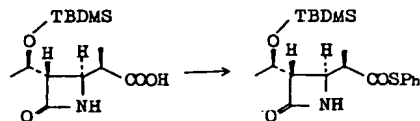
IR^{NaCl}_{max} (cm⁻¹): 3200(br), 1760, 1700, 1370, 1250, 1140, 955, 830, 773, 740, 680.

参考例 1-2

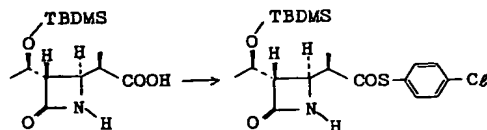
原料化合物	反応条件
- Z	
① - S Ph	NaH/DMF, 室温
② - S 	上に同じ
③ - O - 	上に同じ
④ - I m	上に同じ

ここで得た化合物の IR, NMR は実施例 7-2 で得た化合物と同一であつた。

参考例 1-1



(3S, 4S)-3-[(1R)-1- α -ブチルジメチル

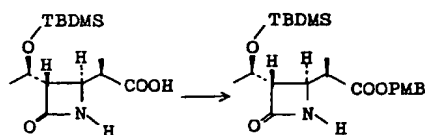


(3S, 4S)-3-[(1R)-1- α -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-2-アゼビシクロ(3.2.0)-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート 2.59 回の乾燥アセトニトリル 1.1 ml 溶液を室温で 1 時間撹拌した。これに p-クロロチオフェノール 2.81 回の乾燥アセトニトリル 3.2 ml 溶液、次いでトリエチルアミン 1.62 回の乾燥アセトニトリル 2.3 ml 溶液を加え、室温で 30 分間撹拌した。反応混合物をジエチルエーテルと食塩水で希釈し分液した。水層をジエチルエーテルで更に 2 回抽出し、先の有機層と合わせ、希塩酸、食塩水(3 回)でそれぞれ洗浄した後芒硝乾燥した。溶媒留去し残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して (3S, 4S)-3-[(1R)-1- α -ブチルジメチル

シリルオキシエテル) - 4 - [(1R) - 1 - p - クロロフェニルチオカルボニルエテル) - 2 - アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 3250(br), 1770, 1750, 1700, 1478, 1247, 1140, 1090, 820, 770 ;
NMR δ (CDCl₃): 0.07(6H, s), 0.88(9H, s), 1.18(3H, d, J=6.3Hz), 1.33(3H, d, J=6.9Hz), 2.97(1H, m), 3.02(1H, m), 3.93(1H, dd, J=2.0Hz と 5.3Hz), 4.22(1H, m), 5.86(1H, br s), 7.36(4H, m)。

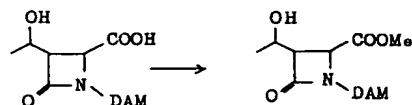
参考例 1 - 3



(3S, 4S) - 3 - [(1R) - 1 - t - ブチルジメチルシリルオキシエテル) - 4 - [(1R) - 1 - カ

(1H, dd, J=2Hz と 5Hz), 4.16(1H, m), 5.05(2H, s), 5.96(1H, br s), 6.87(2H, d, J=9Hz), 7.27(2H, d, J=9Hz)。

参考例 2 - 1



4 - カルボキシ - 3 - (1 - ヒドロキシエテル) - 1 - ジ - (p - アニル) メチル - 2 - アゼチジノン 3.4g をメタノール 310 ml にとかし、次に濃硫酸 2.9g を加え、65℃で3時間攪拌した後、40℃まで冷却して8%水酸化ナトリウム水溶液 1.5 ml で中和。反応液を減圧下濃縮し、残渣を1,2 - ジクロロエタン 10.5 ml にとかし、水洗し、水層を再び1,2 - ジクロロエタン 10.5 ml で抽出し、有機層を合わせ、水洗。芒硝乾燥後溶媒を留去し4 - メトキシカルボニル - 3 - (1 - ヒドロキシエテル) - 1 - ジ - (p - アニル) メチル -

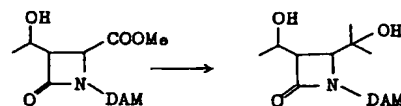
特開昭62-103084(22)

ルボキシエテル) - 2 - アゼチジノン 1.00g、トリエチルアミン 3.69g、p - メトキシベンジルクロリド 7.79g の乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド 1 ml 溶液を 70℃で2時間40分攪拌した。反応混合物を氷水にかけ希塩酸で pH 2 ~ 3 に調整し、ジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を合わせ、冷 1 N - NaOH (3回)、水 (3回)、食塩水 (3回) で洗浄した後芒硝乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して (3S, 4S) - 3 - [(1R) - 1 - t - ブチルジメチルシリルオキシエテル) - 4 - [(1R) - 1 - p - メトキシベンジルオキシカルボニルエテル) - 2 - アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 3225(br), 1760, 1740, 1605, 1505, 1458, 1240, 1160, 1030, 950, 825, 767 ;
NMR δ (CDCl₃): 0.05(6H, s), 0.86(9H, s), 1.13(3H, d, J=6Hz), 1.21(3H, d, J=7Hz), 2.70(1H, m), 2.95(1H, dd, J=2Hz と 4Hz), 3.81(3H, s), 3.89

2 - アゼチジノンを得た。

参考例 2 - 2



4 - メトキシカルボニル - 3 - (1 - ヒドロキシエテル) - 1 - ジ - (p - アニル) メチル - 2 - アゼチジノン 3.25g を乾燥テトラヒドロフラン 310 ml に溶かし、氷冷した。窒素気流下 1 M - メチルマグネシウムブロミド - テトラヒドロフラン溶液 3.70g を 5℃以下で滴下し、1時間攪拌後、20%塩酸水 3.50 ml を 20 ~ 25℃で滴下し、そのまま1時間攪拌した。次に酢酸エテル 110 ml を加えて抽出した。水層を酢酸エテル 110 ml で再抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水、飽和重曹水、水の順で洗浄し、芒硝乾燥した。溶媒を留去し、4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエテル) - 3 - (1 - ヒドロキシエテル) - 1 - ジ - (p - アニル) メチル - 2 - アゼチジノ

ンを得た。

m.p. : 154~156℃

参考例 2-3

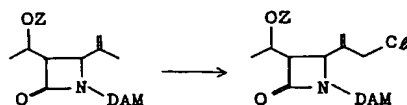


4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3-(1-ヒドロキシアセチル)-1-ジ-(p-アニシル)メチル-2-アゼチジノン26gを乾燥塩化メチレン200mlに溶かし、次にN-ジメチルアミノピリジン16gを加え、氷冷した。窒素気流下にベンジルクロロホルム20gを1時間で滴下し、そのまま2時間攪拌し、続いて室温で10時間攪拌した後、氷冷し、5%塩酸水100mlを加え、30分攪拌し分液。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、芒硝乾燥し、溶媒留去し、4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(p-アニシル)メチル-

エチルから結晶化して4-(1-メチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(p-アニシル)メチル-2-アゼチジノンを得た。

m.p. : 117~118℃

参考例 2-5



4-(1-メチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(p-アニシル)メチル-2-アゼチジノン(200g, 0.388M)を酢酸エチル3ℓに溶かし、室温で塩素-四塩化炭素溶液(385g, 870g)を15分で滴下し、その後1時間攪拌した。次に水1ℓ、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液50mlを加えて攪拌後、有機層を分取し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、芒硝乾燥し溶媒留去により4-(1-クロルメチルエチル)-3-(1-

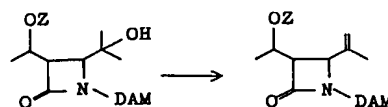
特開昭62-103084(23)

ル-2-アゼチジノンを得た。

IR $\frac{\text{neat}}{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3450, 1750, 1615, 1515, 1250, 1180, 1030 ;

NMR δ (CDCl_3): 1.13(6H, s), 1.38(3H, d, J=6Hz), 3.70(3H, s), 3.75(3H, s), 5.10(2H, s), 5.55(1H, bs), 7.29(5H, s)。

参考例 2-4

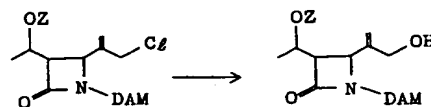


4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(p-アニシル)メチル-2-アゼチジノン30gをトルエン350mlに溶かし、ピリジン10mlを加え、次に塩化チオニル9.0gを20~30℃で滴下後、そのまま5時間攪拌した。水100mlを加えて分液、有機層を水洗し、芒硝乾燥、溶媒留去し、残値をシクロヘキサノン酢酸

ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(p-アニシル)メチル-2-アゼチジノンを得た。

m.p. : 84~85℃。

参考例 2-6



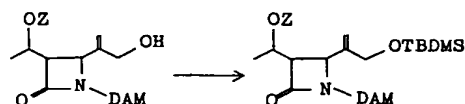
4-(1-クロルメチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(p-アニシル)メチル-2-アゼチジノン20gをジメチルスルホキシド160mlに溶かし、攪拌しながら水40mlを加え、次いで酸化第一銅6.76g、p-トルエンスルホン酸1水塩7.6gを加え、50~55℃で2時間攪拌。室温まで冷却して1%リン酸水溶液90mlを加え、酢酸エチル200mlで希釈し、不溶物をセライト上で除去した。不溶物を酢酸エチル20mlで3回洗浄し、洗浄液を分液した。水層を酢酸エチル200

特開昭62-103084(24)

mlで抽出し先の有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後芒硝乾燥し、減圧下濃縮し、残渣をトルエン-n-ヘキサン(1:1)より再結晶し4-(1-ヒドロキシメチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(p-アニル)メチル-2-アゼチジノンを得た。

m.p.: 118~120℃.

参考例2-7

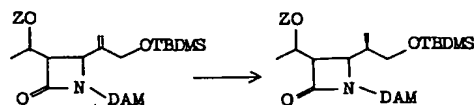


4-(1-ヒドロキシメチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(p-アニル)メチル-2-アゼチジノン20gをジメチルホルムアミド45mlにとかし、イミダゾール5.6g、次にt-ブチルジメチルクロルシラン6.77gを室温で加えた後そのまま2時間撹拌した。冷水200ml、次に酢酸エ

テル150mlを加えて分液した。水層を酢酸エテル150mlで抽出し、先の有機層と合わせ、5%塩酸水80mlで2回、次に5%食塩水80mlで3回それぞれ洗浄した後芒硝乾燥した。溶媒を留去し、残渣をイソプロピルアルコールより再結晶して4-(1-t-ブチルジメチルシリルオキシメチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(p-アニル)メチル-2-アゼチジノンを得た。

m.p.: 90~92℃.

参考例2-8



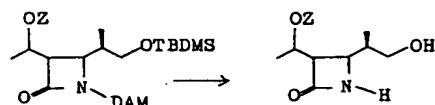
4-(1-t-ブチルジメチルシリルオキシメチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(p-アニル)メチル-2-アゼチジノン20gをアセトニトリル200mlに溶かし、窒素気流下5%白金炭素触

媒4.0g及び水4mlを加え、室温で水素置換後、10℃で水素添加を行つた。触媒を留去し、母液を酢酸エテルで洗浄後、母液を濃縮して、4-(1-t-ブチルジメチルシリルオキシメチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(p-アニル)メチル-2-アゼチジノンを得た。本品は液体クロマトグラフィー[Lichrosorb(登録商標)RP-18, アセトニトリル-水(85:15)、流速1ml/分]及びNMR測定から、4-(1-(R)-t-ブチルジメチルシリルオキシメチルエチル)体と対応する(S)体の混合物であり、その比はR/S=7.7であつた。この混合物については酢酸エテル-n-ヘキサン(1:10)の混合溶媒から結晶化して4-(1-(R)-t-ブチルジメチルシリルオキシメチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(p-アニル)メチル-2-アゼチジノンのみを得ることができる。m.p.: 78~81℃.

NMR δ (CDCl₃): 0.01(6H, s), 0.87(9H, s), 1.40

(3H, d, J=6Hz), 3.31(1H, dd, J=2.2および7.0Hz), 3.44(2H, d, J=5.3Hz), 3.73(3H, s), 3.76(3H, s), 5.07(1H, m), 5.17(2H, s), 7.38(5H, s)

参考例2-9



4-(1-(R)-t-ブチルジメチルシリルオキシメチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(p-アニル)メチル-2-アゼチジノン20gを塩化メチレン200mlに溶かし、1,3-ジメトキシベンゼン7.8gを加え、次いで10~20℃で三フッ化ホウ素エーテレート2.3gを滴下後、室温で3時間撹拌後、45℃まで加熱し、3~5時間還流した。10~15℃まで冷却後、5%食塩水200mlで2回洗浄し、次に2.5%重曹水200ml、再

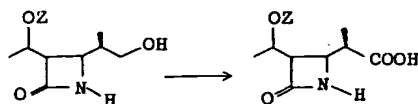
特開昭62-103084(25)

び5%食塩水200mlで洗浄し、芒硝乾燥、溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、4-(1-(R)-ヒドロキシメチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-2-アゼチジノンを得た。

IR^{neat}_{max} (cm⁻¹): 3350, 1750, 1740, 1455, 1382, 1260, 1030 ;

NMR δ (CDCl₃): 0.95(3H, d, J=7.0Hz), 1.48(3H, d, J=6.5Hz), 3.14(1H, dd, J=2.0および9Hz), 3.55(1H, d, J=2Hz), 5.15(2H, s), 6.05(1H, br. s), 7.37(5H, s)。

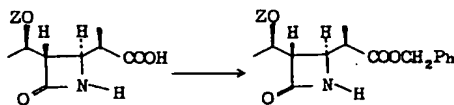
参考例2-10



三酸化クロム278g、98%硫酸4.4gおよび水8.1mlから調製したジョーンズ試薬を4-(1-(R)-ヒドロキシメチルエチル)-3-

br. d, J=5.5Hz), 5.14(2H, s), 6.57(1H, br. s), 7.35(5H, s), 7.63(1H, br. s)。

参考例2-11



4-(1-(R)-カルボキシエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-2-アゼチジノン(51.69g)をアセトン510mlに溶かし、無水炭酸カリウム(89g)臭化ベンジル30.3gを加え、60℃で1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し不溶物をろ別し、母液及び洗液を合わせ、溶媒留去し、油状の残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、(3S, 4S)-3-((1R)-1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-4-((1R)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル)-2-アゼチジノンを得た。

(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-2-アゼチジノン6.1gのアセトン(60ml)溶液に10~20℃で滴下し、そのまま1時間攪拌した。次にイソプロピルアルコール0.5mlを加え、15分攪拌後、水135ml、酢酸エチル122mlを加えて分液、水層を酢酸エチル61mlで再抽出し、油層を合わせ5%食塩水100mlで2回洗浄した。次に、5%重曹水61mlを加えて分液し、油層を再び5%重曹水30mlで再抽出した。水層を塩化メチレン60mlで洗浄し、氷冷下10%塩酸水20mlを加えて酸性とし、塩化メチレン60mlで2回抽出し、10%食塩水で洗浄後、芒硝乾燥した。溶媒を留去し、4-(1-(R)-カルボキシエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-2-アゼチジノンを得た。

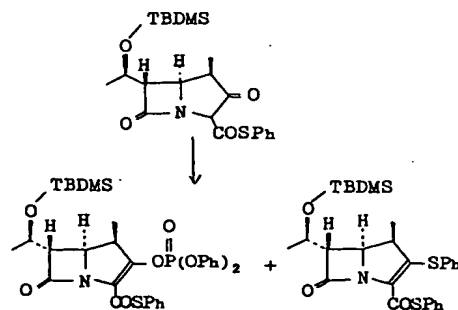
IR^{neat}_{max} (cm⁻¹): 3270, 1740, 1460, 1385, 1270, 750 ;

NMR δ (CDCl₃): 1.19(3H, d, J=7.0Hz), 1.40(3H, d, J=6.2Hz), 2.67(1H, m), 3.22(1H, br. d, J=7.5Hz), 3.84(1H,

IR^{neat}_{max} cm⁻¹ : 1760(s), 1735, 1450, 1380, 1260, 1155 ;

NMR δ (CDCl₃): 1.22(3H, d, J=6.9Hz), 1.39(3H, d, J=6.3Hz), 2.71(1H, quintet, J=6.9Hz), 3.19(1H, dd, J=2.0Hzと7.9Hz), 3.83(1H, dd, J=2.0Hzと6.3Hz), 5.92(1H, s)。

参考例3-1



(4R, 5R, 6S, 8R)-4-メチル-6-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-

特開昭62-103084(26)

アザビシクロ〔320〕-ヘプト-37-ジオン-2-カルボン酸フェニルチオエステルの粗製品(チオフエノールを含む)およそ0.22 mmoleを乾燥アセトニトリル0.8 mlに溶かし、窒素気流中、氷冷下にジイソプロピルエチルアミン5.9 mgの乾燥アセトニトリル0.5 ml溶液、次いでジフェニルクロロホスフェート1.24 mgの乾燥アセトニトリル0.5 ml溶液を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈後pH 6.86リン酸緩衝液を加え分液した。水層をさらにジエチルエーテルで2回抽出後有機層を合わせ、0.1 Mリン酸2水素カリウム水溶液(3回)、水(2回)食塩水の順に洗浄した。有機層を芒硝で乾燥後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにて精製して(4R,5R,6S,8R)-3-(ジフェニルホスホリルオキシ)-4-メチル-6-(1-ヒプタルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ〔320〕-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸フェニルチオエステルと(4R,5S,6S,8R)-3-フェニルチオ

オ-4-メチル-6-(1-ヒプタルジメチルシリルオキシエチル)-アザビシクロ〔320〕-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸フェニルチオエステルを得た。

(4R,5R,6S,8R)-3-(ジフェニルホスホリルオキシ)-4-メチル-6-(1-ヒプタルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ〔320〕-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸フェニルチオエステル

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1778, 1673, 1607, 1582, 1487, 1198, 1182, 1002, 962, 935, 767, 740, 680;

NMRδ(CDC₃): 0.09(3H,s), 0.11(3H,s), 0.91(9H,s), 1.21(3H,d,J=7.3Hz), 1.22(3H,d,J=6.0Hz), 3.29(1H,dd,J=3.0と5.0Hz), 3.52(1H,m), 4.28(2H,m)。

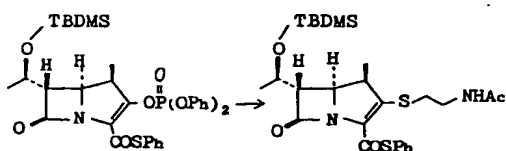
(4R,5S,6S,8R)-3-フェニルチオ-4-メチル-6-(1-ヒプタルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ〔320〕-ヘ

プト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸フェニルチオエステル

IR_{max}^{CHCl₃} (cm⁻¹): 1780, 1660(sh), 1647, 1520, 1478, 1285, 1260, 1115, 1018, 945, 837;

NMRδ(CDC₃): 0.09(3H,s), 0.13(3H,s), 0.92(9H,s), 0.95(3H,d,J=7.6Hz), 1.17(3H,d,J=6.3Hz), 3.07(1H,m), 3.20(1H,dd,J=2.6と4.3Hz), 4.31(1H,d,J=2.8と9.8Hz)。

参考例3-2-(I)



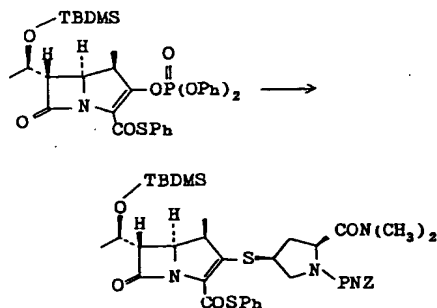
(4R,5R,6S,8R)-3-(ジフェニルホスホリルオキシ)-4-メチル-6-(1-ヒプタルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ〔320〕-ヘプト-2-エン-7-オン-

-2-カルボン酸フェニルチオエステル10 mgを乾燥アセトニトリル0.1 mlに溶かし、窒素気流中、-30℃でジイソプロピルエチルアミン5.2 mgの乾燥アセトニトリル0.2 ml溶液、次いでN-アセチルシスタミン4.8 mgの乾燥アセトニトリル0.2 ml溶液を加え-20℃まで昇温した。原料消失を確認後反応液をジエチルエーテルで希釈後pH 6.86リン酸緩衝液を加え分液した。水層をさらにジエチルエーテルで2回抽出後有機層を合わせ、pH 6.86リン酸緩衝液、0.1 Mリン酸2水素カリウム水溶液、食塩水の順に洗浄した。有機層を芒硝で乾燥後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにて精製して(4R,5S,6S,8R)-3-(2-アセトアミノエチルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒプタルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ〔320〕-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸フェニルチオエステルを得た。

IR_{max}^{CHCl₃} (cm⁻¹): 3460, 1765, 1665, 1250, 1102, 830;

NMR δ (CDCl₃): 0.11(3H, s), 0.14(3H, s), 0.94(9H, s), 1.25(3H, d, J=7.3Hz), 1.25(3H, d, J=6.3Hz), 1.97(3H, s), 5.9(1H, br. s), 7.3~7.6(5H, m).

参考例3-2-(2)



(4R, 5R, 6S, 8R)-3-(ジフェニルホスホリルオキシ)-4-メチル-6-[1-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2

(4R, 5R, 6S, 8R)-3-(ジフェニルホスホリルオキシ)-4-メチル-6-[1-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸フェニルチオエステル20当、ジイソプロピルエチルアミン5.2当、ベンジルメルカプタン5当を用い参考例3-2-(1)と全く同様にして(4R, 5S, 6S, 8R)-3-ベンジルチオ-4-メチル-6-[1-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸フェニルチオエステルを得た。

IR_{max}^{CHCl₃}(cm⁻¹): 1770, 1660(s), 1640, 1298, 1266, 1250, 1142, 1102, 835;

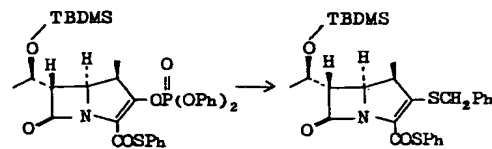
NMR δ (CDCl₃): 0.10(3H, s), 0.13(3H, s), 0.92(9H, s), 3.24(1H, dd, J=2.6Hzと5.3Hz), 3.37(1H, m), 4.09(2H, m), 4.2~4.4(2H, m), 7.30(5H, s), 7.3~7.6(5H, m).

特開昭62-103084(27)

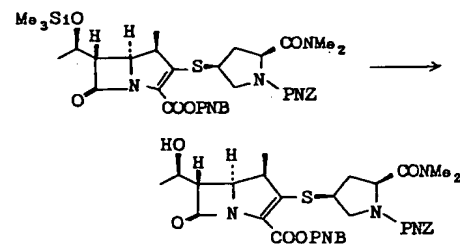
-カルボン酸フェニルチオエステル6当、ジイソプロピルエチルアミン1.4当、(2S, 4S)-1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニル-4-メルカプトピロリジン4当を用い参考例3-2-(1)と全く同様にして(4R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-[(1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルピロリジン)-4-イルチオ]-4-メチル-6-[1-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸フェニルチオエステルを得た。

IR_{max}^{CHCl₃}(cm⁻¹): 1767, 1700, 1650, 1518, 1340, 1100.

参考例3-2-(3)



参考例4



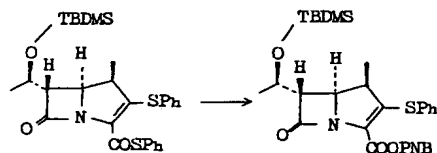
(4R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-*p*-ニトロベンジル-3-[4-(1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルピロリジン)チオ]-4-メチル-6-(1-トリメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(19, 1.3 mM)をテトラヒドロフラン10 mlに溶かし、pH 3のリン酸緩衝液(8 ml)を加え、室温で2.5時間攪拌し、酢酸エチル50 mlで希釈し、食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して、(4R,

特開昭62-103084(28)

5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-p-ニトロベンジル-3-(4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルピロリジン)チオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレートを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1760, 1705, 1645, 1520, 1402, 1342, 1135, 1110;
NMR δ (CDCl₃): 1.30(3H, d, J=7.0Hz), 1.35(3H, d, J=6.5Hz), 2.99(3H, s), 3.02(3H, d, J=15Hz), 5.21(2H, s), 5.20 と 5.43(2H, ABq, J=14Hz), 7.51(2H, d, J=8.5Hz), 7.64(2H, d, J=8.5Hz), 8.20(4H, d, J=8.5Hz)。

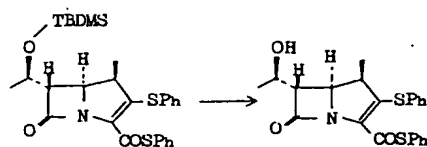
参考例5-1



-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルを得た。

ここで得た化合物の IR 及び NMR は実施例 1-4 で得た化合物と同一であった。

参考例5-2-(1)



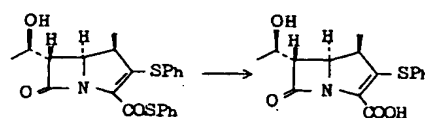
(4R, 5S, 6S, 8R)-3-フェニルチオ-4-メチル-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸フェニルチオエステル 20 等を乾燥テトラヒドロフラン 0.3 ml に溶かし、窒素気流中氷冷下にフッ化テトラローブテルアンモニウムの 0.27 M テトラヒドロフラン溶液 0.14 ml を滴下し、1 時間攪拌した。pH 7、0.1 M リン酸緩衝液で希釈

(4R, 5S, 6S, 8R)-3-フェニルチオ-4-メチル-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸フェニルチオエステル 17 等と p-ニトロベンジルアルコール 24 等を乾燥塩化メチレン 0.6 ml に溶かし、窒素気流中避光下にトリフルオロ酢酸銀 7 等を加えた。次いで 1.8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 5 等の乾燥塩化メチレン 0.3 ml 溶液を室温で加え、そのまま 4.3 時間攪拌した。反応液に pH 7、0.1 M リン酸緩衝液 3 ml を加え、次いで塩化メチレンで希釈した。不溶物を別して塩化メチレンと水で洗浄後、母液、洗液を合わせ塩化メチレンで 2 回抽出した。有機層を 2.5 多りん酸二水素ナトリウム水溶液、食塩水の順に洗浄し、芒硝と硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を減圧留去した残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して (4R, 5S, 6S, 8R)-3-フェニルチオ-4-メチル-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸フェニルチオエステルを得た。

後塩化メチレンを用いて 3 回抽出した。有機層を塩水洗浄、芒硝乾燥、減圧留去した残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して、(4R, 5S, 6S, 8R)-3-フェニルチオ-4-メチル-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸フェニルチオエステルを得た。

IR_{max}^{CHCl₃} (cm⁻¹): 3600 (br), 1775, 1660 (sh), 1645, 1300, 1273;
NMR δ (CDCl₃): 0.98(3H, d, J=7.3Hz), 1.35(3H, d, J=6.3Hz), 3.11(1H, m), 3.23(1H, dd, J=2.3Hz と 6.9Hz), 4.27(1H, dd, J=2.6Hz と 9.2Hz), ~4.3(1H, m), 7.3~7.6(10H, m)。

参考例5-2-(2)



特開昭62-103084(29)

(4R,5S,6S,8R)-3-フェニルチオ-4-メチル-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸フェニルチオエステル3mgとトリメチルシリノール14mgを乾燥トルエン0.1mlに溶かし、窒素気流中遮光下にトリフルオロ酢酸銀1.6mgを加えた。次いで1.8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン1.1mgの乾燥トルエン0.1ml溶液を室温に加え、さらに80℃で15分間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却し、pH 7、0.1Mりん酸緩衝液1mlを加え、次いで塩化メチレンで希釈した。不溶物を別して塩化メチレンと水で洗浄後、母液、洗液を合わせ、塩化メチレンで2回抽出した。水層を室温で減圧下に撹拌し、有機溶媒を除去した。高速液体クロマトグラフィー(Lichrosorb(登録商標) RP-18; メタノール-pH 7.0~7.2、0.005Mりん酸緩衝液(3:7); 0.8ml/分)及び薄層クロマトグラフィー(シリカゲル; クロロホルム-メタノール-酢酸(200:50:1))で参考例

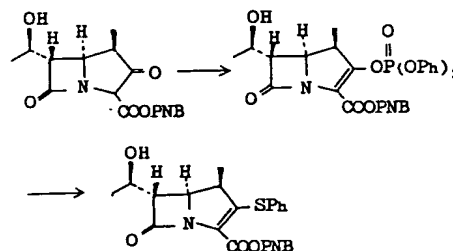
下にジフェニルクロロホスフェート67mgの乾燥アセトニトリル0.5ml溶液を加え、次にジイソプロピルエチルアミン32mgの乾燥アセトニトリル0.5ml溶液を加え、同温度で30分間撹拌した。反応液を-30℃に冷却し、チオフェノール37mgの乾燥アセトニトリル0.2ml溶液、次にジイソプロピルエチルアミン44mgの乾燥アセトニトリル0.2ml溶液を加え、同温度で25分間、さらに氷冷下で15分間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、塩水洗、りん酸-カリウム水溶液洗、塩水洗後硫酸マグネシウム-炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を留去し、残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(4R,5S,6S,8R)-3-フェニルチオ-4-メチル-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸p-ニトロベンジルエステルを得た。

IR_{max}^{neat}(cm⁻¹): 3480(br), 1764, 1707, 1520, 1342, 1215, 1140;

NMRδ(CDC₃): 0.97(3H,d,J=7.3Hz), 1.31(3H,d,

6-(2)で得られた標品と合致することから水層中に(4R,5S,6S,8R)-3-フェニルチオ-4-メチル-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸が得られていることを確認した。

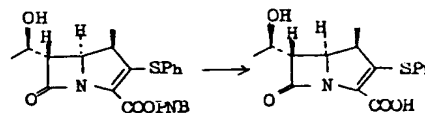
参考例6-(1)



(4R,5R,6S,8R)-4-メチル-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボン酸p-ニトロベンジルエステル100mgを乾燥アセトニトリル1mlに溶かし、窒素気流中、氷冷

J=6.3Hz), 3.10(1H,m), 3.21(1H,dd,J=2.8Hzと6.8Hz), 4.18(1H,dd,J=2.8Hzと9.4Hz), 4.23(1H,m), 5.42(2H,m), 7.3~7.6(5H,m), 7.69(2H,d,J=8.9Hz), 8.24(2H,d,J=8.9Hz)。

参考例6-(2)



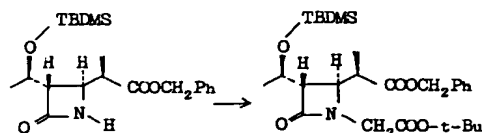
(4R,5S,6S,8R)-3-フェニルチオ-4-メチル-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸p-ニトロベンジルエステル37mgをテトラヒドロフラン2mlに溶かし、pH 7.0モルホリノプロパンスルホン酸緩衝液2ml及び10多パラジウム-カーボン56mgを加え、常圧の水素圧下、室温で4.5時間水素添加した。触媒を別した後減圧下テトラヒドロフ

特開昭62-103084(30)

ランを留去し、残液を塩化メチレンで洗浄し、水層を再度減圧下有機溶媒を留去し、残液をポリマクロマトグラフィー(CHP-20P)に付すと2多及び5多テトラヒドロフラン水溶液で溶出される部分から(4R,5S,6S,8R)-3-フェニルチオ-4-メチル-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸を得た。

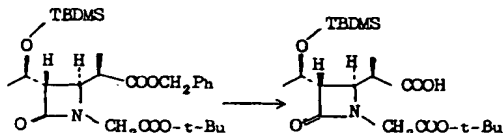
UV $\frac{H_2O}{max}$ (nm): 306;
 IR $\frac{KBr}{max}$ (cm^{-1}): 3425(br), 1745, 1595, 1400;
 NMR δ (D₂O): 0.90(3H,d,J=7.3Hz), 1.18(3H,d,J=6.3Hz), 3.00(1H,m), 3.32(1H,dd,J=26Hzと5.9Hz), 4.09(1H,dd,J=26Hzと9.2Hz), 4.16(1H,m), 7.3-7.6(5H,m)。

参考例7-1



NMR δ (CDCl₃): 0.04(3H,s), 0.07(3H,s), 0.85(9H,s), 1.28(3H,d,J=6.3Hz), 1.24(3H,d,J=6.9Hz), 1.44(9H,s), 2.90(1H,qd,J=6.9Hzと3.6Hz), 2.99(1H,dd,J=20Hzと6.6Hz), 3.83(2H,m), 5.10(2H,s), 7.35(5H,s)。

参考例7-2



(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル]-1-*t*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン0.45gを99.5多エタノール6mlに溶かし、10多パラジウム-カーボン90mgを加え、常温常圧で水素添加した。触媒を分別後、母液及び洗液を合わせ、

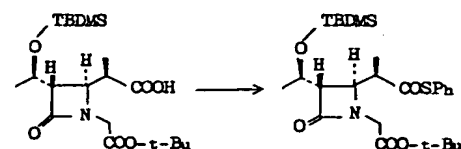
(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル]-2-アゼチジノン755mgを塩化メチレン10mlに溶かし、 α -ブromo酢酸-*t*-ブチル1.88g、50多水酸化ナトリウム水溶液620mg、塩化トリエチルベンジルアンモニウム221mgを順次加え、室温で2時間攪拌した。水とジエチルエーテルを加えて分液し、水層をジエチルエーテルで更に2回抽出し、先の有機層と合わせ、水で2回、次に食塩水で3回洗浄した後芒硝乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、原料回収とともに(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリル]-4-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル]-1-*t*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR $\frac{neat}{max}$ (cm^{-1}): 1755, 1730, 1450, 1400, 1380, 1360, 1242, 1220, 1150, 830, 765, 740, 685;

溶媒を留去して(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-*t*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR $\frac{neat}{max}$ (cm^{-1}): 1760, 1740, 1730, 1455, 1360, 1245, 1224, 1150, 830, 770, 745;
 NMR δ (CDCl₃): 0.06(3H,s), 0.08(3H,s), 0.87(9H,s), 1.24(3H,d,J=6.3Hz), 1.25(3H,d,J=7.3Hz), 1.48(9H,s), 2.94(1H,qd,J=7.1Hzと3.0Hz), 3.04(1H,dd,J=28Hzと5.5Hz), 3.98(2H,m), 4.00(1H,m), 4.21(1H,m)。

参考例7-3-(1)



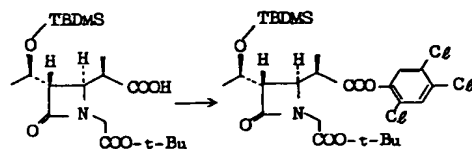
特開昭62-103084(31)

(3S,4S)-3-[(1R)-1-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-*tert*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン129g、N,N'-カルボニルジイミダゾール604mgの乾燥アセトニトリル25ml溶液を室温で1時間攪拌した。これにチオフェノール410mgの乾燥アセトニトリル6ml溶液、次いでトリエチルアミン377mgの乾燥アセトニトリル6ml溶液を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸で洗浄した。水層をさらに酢酸エチルで2回抽出し、有機層を合わせ、食塩水で2回洗浄したのち芒硝乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して(3S,4S)-3-[(1R)-1-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-*tert*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1760, 1740, 1705, 1367, 1250, 1227, 835, 770, 740.

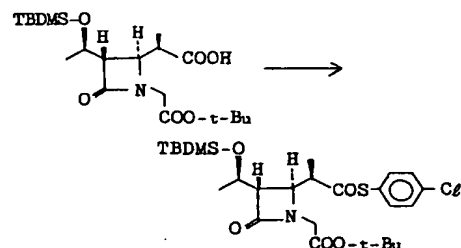
(3H, d, J=6.3Hz), 1.31(3H, d, J=6.9Hz), 1.43(9H, s), 3.02(1H, dd, J=2.3Hz と 6.9Hz), 3.14(1H, qd, J=3.3Hz と 6.9Hz), 3.92(2H, m), 7.34(4H, m).

参考例7-3-(3)



(3S,4S)-3-[(1R)-1-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-*tert*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン100mgと2,4,5-トリクロロフェノール33mgを乾燥テトラヒドロフラン4mlに溶かし、氷冷下1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩96mgを加え一夜攪拌した。反応液をジエチルエーテルと水で希釈し、抽出した。有機層を食塩

参考例7-3-(2)



チオフェノールをp-クロロチオフェノールに変え参考例7-3-(1)と同様の方法に従い、

(3S,4S)-3-[(1R)-1-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-p-クロロフェニルチオカルボニルエチル]-1-*tert*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

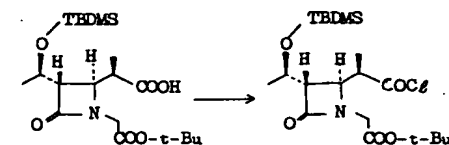
IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1760, 1740, 1705, 1480, 1365, 1260, 1230, 1155, 1095, 838, 775;

NMR δ (CDCl₃): 0.10(6H, s), 0.89(9H, s), 1.26

水で洗浄後芒硝乾燥し、減圧濃縮して(3S,4S)-3-[(1R)-1-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-(2,4,5-トリクロロフェニルオキシ)カルボニルエチル]-1-*tert*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1760, 1740(oh), 1455, 1362, 1250, 1225.

参考例7-3-(4)



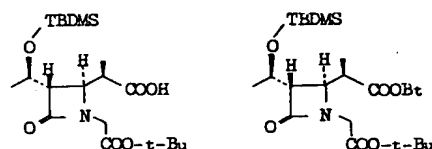
(3S,4S)-3-[(1R)-1-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-*tert*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン98mgを乾燥塩化メチレン1mlに溶かし、室温で塩化チオニル34mgの乾燥塩化メチレン0.5ml溶液を加え、同温度で1

特開昭62-103084(32)

時間さらに加熱還流下に3時間攪拌した。溶媒を留去後残渣物を乾燥トルエンに再度溶かし、減圧留去後真空乾燥して(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-クロロカルボニルエチル]-1-*t*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1800(sh), 1740, 1450, 1360, 1244, 1220, 930, 825, 770.

参考例7-3-(5)

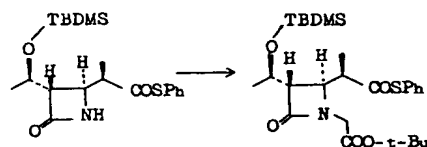


(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-*t*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン104mg、1-オキシ

プトピリジン35mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩100mgを用い参考例7-3-(3)と同様にして(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-(2-ピリジルチオ)カルボニルエチル]-1-*t*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1755, 1690, 1360, 1247, 1220, 1142, 830, 770.

参考例7-4

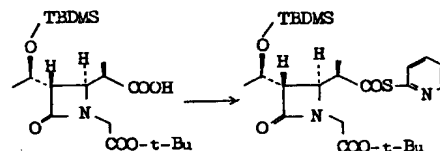


水素化ナトリウム31mgの乾燥N,N-ジメチルホルムアミド4.3ml懸濁液にα-ブロモ酢酸*t*-ブチル835mg、次いで(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-

ベンゾトリアゾール53mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩93mgを用い参考例7-3-(3)と同様にして(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-(1-ベンゾトリアゾリルオキシ)カルボニルエチル]-1-*t*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1740(sh), 1730, 1450, 1360, 1240, 1220, 822.

参考例7-3-(6)

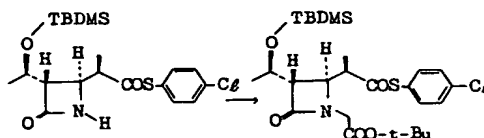


(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-*t*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン100mg、2-メルカ

-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-2-アゼチジノン0.42gを加え窒素気流中室温で1時間攪拌した。次いで氷冷下にジエチルエーテルとpH6.86リン酸緩衝液を加え抽出した。水層をさらにジエチルエーテルで2回抽出後、有機層を合わせ、食塩水で3回洗浄し、芒硝で乾燥した。溶媒を減圧留去した残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-*t*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

ここで得た化合物のIRスペクトルは参考例7-3-(1)で得たものと同一であつた。

参考例7-5

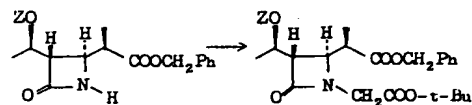


特開昭62-103084(33)

(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-*p*-クロロフェニルチオカルボニルエチル]-2-アゼチジノンを参考例7-1と同様の方法により(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-*p*-クロロフェニルチオカルボニルエチル]-1-*t*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

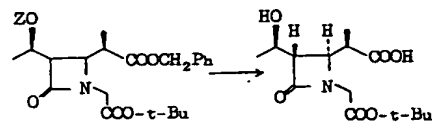
ここで得た化合物のIR, NMR は参考例7-3-(2)で得た化合物と同一であつた。

参考例8-1



(3S,4S)-3-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル]-4-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル]-2-アゼチジノン(71.94g)を乾燥ジメチルホルムアミド700

参考例8-2



(3S,4S)-3-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル]-4-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル]-1-*t*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン(81.50g)をエタノール800mlに溶し、10%パラジウム-カーボン(8.15g)を加え、常温常圧で水素添加した。触媒を別後、ろ液及び洗液を合わせ溶媒留去して(3S,4S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-*t*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

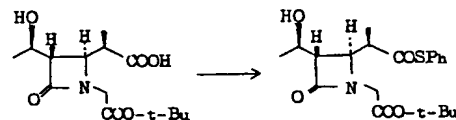
IR_{max}^{NuJol} (cm⁻¹): 1740, 1720, 1440, 1360;
NMR δ (CDC₃): 1.28(3H, d, J=6.9Hz), 1.33(3H, d, J=6.6Hz), 2.84(1H, m), 3.09(1H, dd, J=20と6.6Hz), 3.76

mlに溶かし、氷冷下ブrom酢酸-*t*-ブチルエステル(68.25g)を加え、更に水酸化ナトリウム(50%油性)(9.24g)を加えて、1時間撹拌した。反応液に10%塩化アンモニウム水溶液500mlを加え、30分撹拌した後、トルエン(2ℓ)で抽出し、有機層を、食塩水で洗浄後、芒硝乾燥し、溶媒留去し、油状残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィーに付し、(3S,4S)-3-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル]-4-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル]-1-*t*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1765(sh), 1740, 1455, 1370, 1268, 1160;
NMR δ (CDC₃): 1.18(3H, d, J=6.9Hz), 1.45(3H, d, J=6.3Hz), 1.45(9H, s), 2.86(1H, m), 3.26(1H, dd, J=20と9.0Hz), 3.55(1H, d, J=18Hz), 4.04(1H, dd, J=20と4.6Hz), 4.10(1H, d, J=18Hz).

(1H, d, J=18Hz), 4.03(1H, dd, J=20と5.3Hz).

参考例8-3



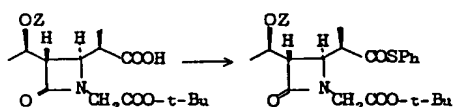
(3S,4S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-*t*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンをを用いて実施例1-3(1)と同様の処理に付し、(3S,4S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-*t*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{NuJol} (cm⁻¹): 1745, 1725, 1290, 1230, 1140, 950, 750.

[illegible]

(b) 伊液に水 15 ml を加えた後、氷冷し、別に水 4.92 g、三酸化クロム 16.92 g、濃硫酸 26.52 g を用いて調整した Jones's 試薬を 15 分間かけて滴下した。氷冷下 60 分間搅拌したのち、酢酸エチル 1 l と水 300 ml を加え

参考例 9-2



特開昭62-103084(34)

分液した。酢酸エチル層を食塩水300mlで4回洗ったのち、硫酸マグネシウム50gを入れて乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、(3S,4S)-3-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-ヒープトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン23.73g(収率54.5%)を得た。

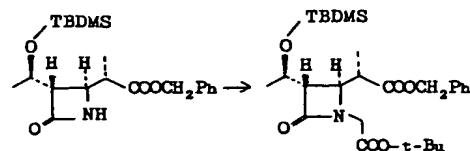
(3S, 4R)-3-[(1R)-1-ペンシルオキシカルボニルオキシエチル]-4-[(1R)-1-ヒドロキシメチルエチル]-1-ヒートキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン
IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1735, 1360, 1250, 1150,

(3S, 4S)-3-[(1R)-1-ペンシルオキシカル
ボニルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フエ
ニルチオカルボニルエチル]-1-ヒプトキシ
カルボニルメチル-2-アゼチジノン 19.469
(収率 67.64%)を得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1760, 1735, 1700, 1440,
1365, 1255, 1150, 1045,
950, 740 ;

NMR δ (CDCl₃): 1.25 (3H, d, J=6.9Hz), 1.44 (9H,
s), 1.47 (3H, d, J=6.2Hz), 4.12
(1H, m), 4.13 (1H, d-d, J=2.6Hz,
4.5Hz), 7.36 (10H, m) .

参考例 10-1



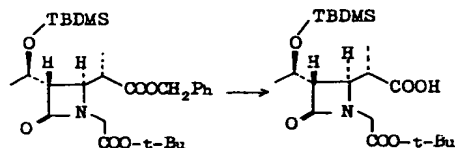
—972—

特開昭62-103084 (35)

ンジルオキシカルボニルエテル]-2-アゼチジノン350gと α -プロモ酢酸 t -ブチル873gの塩化メチレン45ml溶液中に50多水酸化ナトリウム水溶液286gと塩化トリエチルペンジルアンモニウム102gを加えた他は参考例7-1と全く同様にして(3S,4S)-3-[(1R)-1- t -ブチルジメチルシリルオキシエテル]-4-[(1S)-1-ペンジルオキシカルボニルエテル]-1- t -ブトキシメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1760(sh), 1735, 1455, 1362, 1245, 1222, 835, 773.

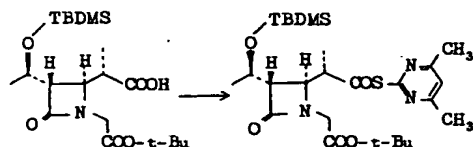
参考例10-2



メチル-2-アゼチジノンをを用い、参考例7-3-(1)と同様の方法により、(3S,4S)-3-[(1R)-1- t -ブチルジメチルシリルオキシエテル]-4-[(1S)-1-フェニルチオカルボニルエテル]-1- t -ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1760, 1740(sh), 1700, 1365, 1250, 1225, 950, 830, 773, 740, 680.

参考例10-3-(2)

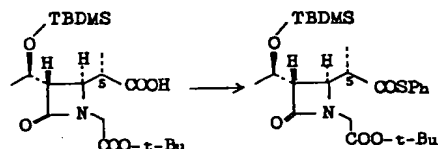


(3S,4S)-3-[(1R)-1- t -ブチルジメチルシリルオキシエテル]-4-[(1S)-1-カルボキシエテル]-1- t -ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン100mgを乾燥塩化メチレンに溶かし、触媒量のN,N-ジメチルホルム

(3S,4S)-3-[(1R)-1- t -ブチルジメチルシリルオキシエテル]-4-[(1S)-1-ペンジルオキシカルボニルエテル]-1- t -ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン29gを参考例7-2と全く同様に水素添加して(3S,4S)-3-[(1R)-1- t -ブチルジメチルシリルオキシエテル]-4-[(1S)-1-カルボキシエテル]-1- t -ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{Nujol} (cm⁻¹): 3300(br), 1760(sh), 1742, 1690, 990, 940, 825, 767.

参考例10-3-(1)

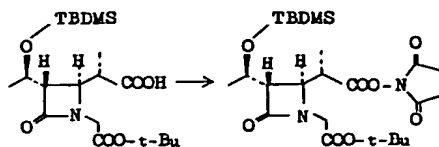


(3S,4S)-3-[(1R)-1- t -ブチルジメチルシリルオキシエテル]-4-[(1S)-1-カルボキシエテル]-1- t -ブトキシカルボニル

アミド存在下オキサリクロリド37mgと共に室温で2時間攪拌し、対応する酸クロリドを得た。これに4,6-ジメチル-2-メルカプトピリミジン50mgと4-ジメチルアミノピリジン44mgを加え攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、希硫酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水の順に洗浄し、芒硝で乾燥した。溶媒除去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(3S,4S)-3-[(1R)-1- t -ブチルジメチルシリルオキシエテル]-4-[(1S)-1-(4,6-ジメチルピリミジン)-2-イルチオカルボニルエテル]-1- t -ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1760, 1740(sh), 1580, 1362, 1247, 830, 770.

参考例10-3-(3)

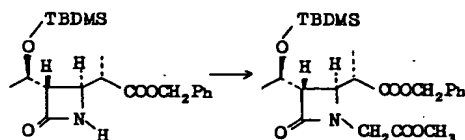


(3S, 4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-カルボキシエチル]-1-*t*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン100mgとN-ヒドロキシコハク酸イミド33mgの乾燥N,N-ジメチルホルムアミド0.3ml溶液にN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド74mgを加え0~5℃で一晩反応した。反応液を酢酸エチルで希釈後希硫酸を加え分液した。水層をさらに2回酢酸エチルで抽出後有機層を合わせ、水(4回)、食塩水の順に洗浄した。有機層を芒硝で乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(3S, 4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-コハク酸イミドオキシカルボニルエチル]-1-*t*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1805, 1760(oh), 1740, 1455, 1360, 1200, 1145, 1055, 830, 762, 745.

827, 745.

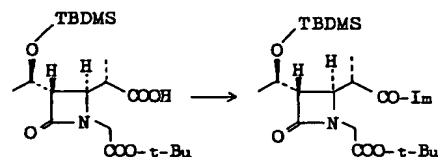
参考例11-1



(3S, 4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル]-2-アゼチジノン1.56gを塩化メチレン20mlに溶かし、α-ブロモ酢酸メチル916mg、50%水酸化ナトリウム水溶液128g、塩化トリエチルベンジルアンモニウム455mgを順次加え室温で2時間攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加えて分液した後水層をジエチルエーテルで更に2回抽出し、有機層を合わせ、水で2回、次に食塩水で3回洗浄した後芒硝乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、原料の一部を回収するとともに(3S, 4S)-3-

特開昭62-103084(36)

参考例10-3-(4)



(3S, 4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-カルボキシエチル]-1-(1-*t*-ブチルオキシカルボニルメチル)-2-アゼチジノン42mgとN,N'-カルボニルジイミダゾール19mgの乾燥アセトニトリル0.9ml溶液を室温で1時間攪拌した後溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(3S, 4R)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-(1-イミダゾリル)カルボニルエチル]-1-*t*-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

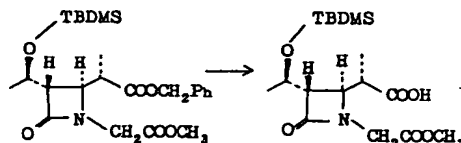
IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1760(oh), 1735, 1382, 1360, 1225, 1145, 935,

[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル]-1-(1-メトキシカルボニルメチル)-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1760, 1740, 1460, 1407, 1360, 1250, 1215, 1180, 1140, 835, 770, 745;

NMR δ (CDCl₃): 0.07(3H, s), 0.08(3H, s), 0.87(9H, s), 1.24(3H, d, J=6.3Hz), 1.25(3H, d, J=7.2Hz), 2.77(1H, m), 3.63(3H, s), 3.93(2H, s), 3.96(1H, dd, J=2.0Hzと9.6Hz), 4.19(1H, m), 5.09(2H, s), 7.36(5H, s).

参考例11-2

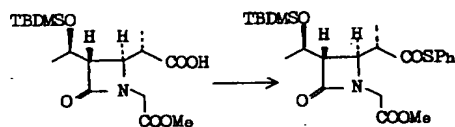


特開昭62-103084 (37)

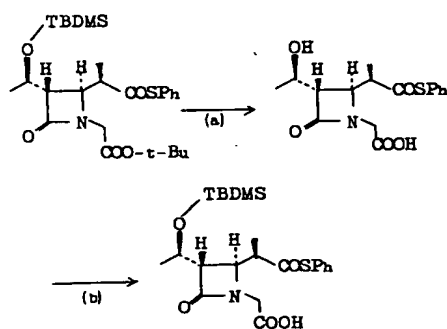
(3S, 4S)-3-[(1R)-1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル]-1-(1-メトキシカルボニルメチル)-2-アゼチジノン 400 ㎎を99.5%エタノール6 mlに溶かし10%パラジウム-カーボン80 ㎎を加え、常温常圧で水素添加した。触媒を分別後ろ液及び洗液を合わせ溶媒留去して(3S, 4S)-3-[(1R)-1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-カルボキシエチル]-1-(1-メトキシカルボニルメチル)-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1740, 1705, 1435, 1240, 1215, 1135, 830, 770.

参考例 11-3



参考例 12-1



(a) (3S, 4S)-3-[(1R)-1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フエニルチオカルボニルエチル]-1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン 190 ㎎のメタノール4.5 ml溶液に6 N塩酸1.5 mlを加え室温で15分間攪拌した。原料消失を確認後、反応液にクロロホルムと食塩水を加え抽出した。水層をさらに2回クロロホルムで抽出した後有機層を合わせ、芒硝乾燥した。

(3S, 4S)-3-[(1R)-1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-カルボキシエチル]-1-メトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを、参考例 7-3-(1)と同様の方法により(3S, 4S)-3-[(1R)-1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-フエニルチオカルボニルエチル]-1-メトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1750, 1695, 1437, 1405, 1247, 1202, 950, 830, 770, 740 ;

NMR δ (CDCl₃): 0.07(3H, s), 0.09(3H, s), 0.87(9H, s), 2.88(1H, dd, J=23Hzと6.6Hz), 3.03(1H, m), 3.70(3H, s), 4.02(1H, dd, J=2.0Hzと9.2Hz), 4.19(1H, m), 7.41(5H, m).

溶媒を減圧留去した後、残渣にトリフルオロ酢酸1 ml-アニソール0.1 ml混液を加え室温で25分間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去後残渣を乾燥トルエンで2回共沸し、(3S, 4S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-フエニルチオカルボニルエチル]-1-(1-カルボキシメチル)-2-アゼチジノンを粗製物として得た。

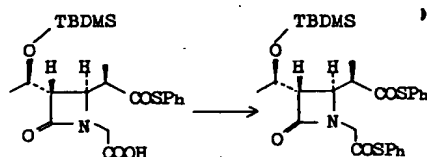
(b) (a)で得た粗製物、 ϵ -ブチルジメチルシリルクロリド246 ㎎、イミダゾール151 ㎎の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド2 ml溶液を一夜反応した。反応液を水中に注加し、酢酸エチルを用いて3回抽出した。有機層を合わせ、希硫酸、水(5回)、食塩水(2回)の順に洗浄し、芒硝で乾燥した。溶媒を減圧留去した残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(3S, 4S)-3-[(1R)-1- ϵ -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フエニルチオカルボニルエチル]-1-(1-カルボキシメチル)-2-アゼチジノンを得

特開昭62-103084(38)

た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 3350(br), 1760(sh), 1737,
1700, 1245, 1140, 830,
767, 742.

参考例12-2



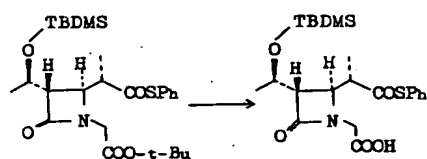
(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエテル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエテル]-1-(1-カルボキシメチル)-2-アゼチジノン154mg, N,N'-カルボニルジイミダゾール66mgの乾燥アセトニトリル2.9ml溶液を室温で1時間撹拌した。反応液にチオフエノール5.6mgの乾燥アセトニトリル1ml溶液、次いでトリエテルアミン5.2mgの乾燥アセトニトリル0.5ml溶液を加え30分間撹拌した。反応液を酢酸エテルで希釈し、冷希硫酸に

注加した。酢酸エテルを用いて3回抽出後、有機層を合わせ、希硫酸、食塩水(2回)の順に洗浄した。有機層を芒硝で乾燥後減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエテル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエテル]-1-(1-フェニルチオカルボニルメチル)-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1760, 1700, 1478, 1440,
1250, 1140, 835, 773,
740, 682;

NMR δ (CDCl₃): 0.08(3H,s), 0.10(3H,s), 0.89
(9H,s), 1.27(3H,d,J=6.3Hz),
1.32(3H,d,J=7.3Hz), 3.11(1H,
dd,J=2.0Hz & 6.9Hz), 3.20(1H,
m), 4.24(1H,m), 4.30(2H,m),
7.41(10H,s)。

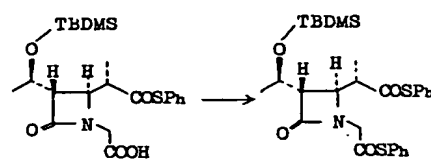
参考例13-1



(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエテル]-4-[(1S)-1-フェニルチオカルボニルエテル]-1-*t*-ブチルチオカルボニルメチル-2-アゼチジノン243mgを参考例12-1と全く同様にして反応後精製して、(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエテル]-4-[(1S)-1-フェニルチオカルボニルエテル]-1-(1-カルボキシメチル)-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 3350(br), 1760(sh), 1740,
1250, 950, 825, 770, 740,
680.

参考例13-2

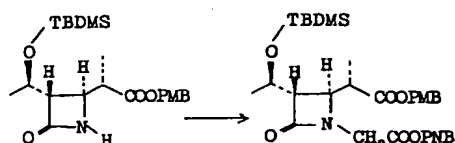


(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエテル]-4-[(1S)-1-フェニルチオカルボニルエテル]-1-(1-カルボキシメチル)-2-アゼチジノン87mg, N,N'-カルボニルジイミダゾール37mg, チオフエノール25mg, トリエテルアミン23mgを用いた以外は参考例12-2と全く同様にして(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエテル]-4-[(1S)-1-フェニルチオカルボニルエテル]-1-(1-フェニルチオカルボニルメチル)-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1760, 1705, 1480, 1442,
1250, 955, 835, 742, 682.

特開昭62-103084(39)

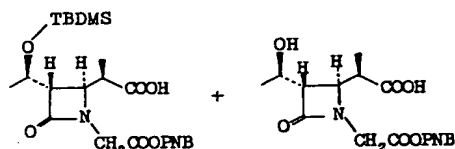
参考例14-1



(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-*p*-メトキシベンジルオキシカルボニルエチル]-2-アゼチジノン1.12gを塩化メチレン1.4mlに溶かし、 α -ブromo酢酸

-

ニトロベンジル1.09g、50%水酸化ナトリウム水溶液0.85g、塩化トリエチルベンジルアンモニウム3.03gを順次加え、室温で30分間撹拌した。水とジエチルエーテル-塩化メチレン(3:1)を加えて分液し、水層をジエチルエーテル-塩化メチレン(3:1)で更に2回抽出し、先の有機層と合わせ、水で2回、次に食塩水で3回洗浄した後芒硝乾燥した。溶媒を去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、原料回収とともに



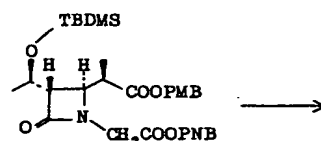
(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-*p*-メトキシベンジルオキシカルボニルエチル]-1-(1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル)-2-アゼチジノン1.42gの乾燥塩化メチレン1.4ml溶液に氷冷下三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体1.63gを加え、室温まで昇温した。原料消失後反応液を冷炭酸水素ナトリウム水溶液にあげた。希塩酸を用い酸性とし酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで更に2回抽出し、先の有機層と合わせ、希塩酸、食塩水の順に洗浄した後芒硝乾燥した。溶媒を去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシ

(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-*p*-メトキシベンジルオキシカルボニルエチル]-1-(1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル)-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat}(cm⁻¹): 1760, 1742, 1607, 1515, 1458, 1342, 1241, 1170, 830, 747;

NMR δ (CDCl₃): 0.01(3H, s), 0.05(3H, s), 0.83(9H, s), 2.86(1H, qd, J=7.2Hzと3.0Hz), 3.00(1H, dd, J=23Hzと6.6Hz), 3.80(3H, s), 5.01(2H, m), 5.20(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.6Hz), 7.49(2H, d, J=8.9Hz), 8.22(2H, d, J=8.6Hz)。

参考例14-2



エチル]-1-(1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル)-2-アゼチジノン及び(3S,4S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-(1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル)-2-アゼチジノンを得た。

(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-(1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル)-2-アゼチジノンIR_{max}^{neat}(cm⁻¹): 3100(br), 1760, 1730, 1520, 1342, 1245, 1180, 830, 770;

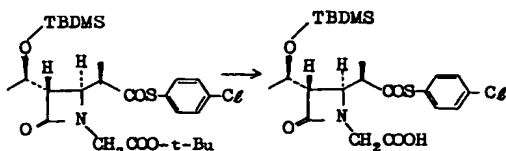
NMR δ (CDCl₃): 0.03(3H, s), 0.07(3H, s), 0.85(9H, s), 1.25(3H, d, J=6.3Hz), 1.26(3H, d, J=7.3Hz), 2.91(1H, qd, J=7.3Hzと3.0Hz), 3.05(1H, dd, J=23Hzと5.9Hz), 4.13(2H, m), 5.26(2H, s), 7.52(2H, d, J=8.9Hz), 8.23(2H, d, J=8.9Hz)。

特開昭62-103084(40)

(3S, 4S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-(1-p-ニトロベンジロキシカルボニルメチル)-2-アゼチジノン

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 3430(br), 1760, 1735, 1705, 1520, 1345, 1180, 745.

参考例15-1

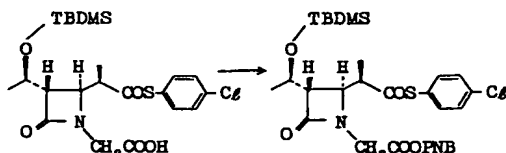


(3S, 4S)-3-[(1R)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-p-クロロフェニルチオカルボニルエチル]-1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン200mgを乾燥塩化メチレン15mlに溶かし、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体263mgを加え室温で1時間攪拌した。溶媒留去後、残渣を

-4-[(1R)-1-p-クロロフェニルチオカルボニルエチル]-1-(1-カルボキシメチル)-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 3300(br), 1760, 1740, 1700, 1480, 1382, 1250, 1140, 1087, 830, 775.

参考例15-2



(3S, 4S)-3-[(1R)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-p-クロロフェニルチオカルボニルエチル]-1-(1-カルボキシメチル)-2-アゼチジノン70mg、p-ニトロベンジロアルコール24mgの乾燥酢酸エチル0.3ml溶液に氷冷下N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド30mgの乾燥酢酸エチル0.2ml溶液を加え5~10℃で一夜反応した。

メタノール0.5mlに再溶解し、1N塩酸0.1mlを加え、原料消失後、反応混合物に酢酸エチルと食塩水を加え分液した。水層を酢酸エチルで更に2回抽出し、先の有機層と合わせ、食塩水で洗浄した後芒硝乾燥した。溶媒留去し、(3S, 4S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-p-クロロフェニルチオカルボニルエチル]-1-(1-カルボキシメチル)-2-アゼチジノンを得た。これを乾燥N,N-ジメチルホルムアミド25mlに溶かし、tert-ブチルジメチルシリルクロリド246mgとイミダゾール151mgを加え、室温で一夜反応した。反応液を冷食塩水にあげ1M硫酸水素カリウム水溶液で中和した。ジエチルエーテルを加え、更に1M硫酸水素カリウム水溶液を用いて水層をpH2に調整した後抽出した。水層をジエチルエーテルで更に2回抽出し、先の有機層と合わせ、食塩水で2回洗浄した後芒硝乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、(3S, 4S)-3-[(1R)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-

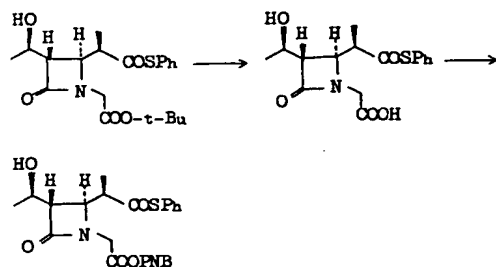
析出するN,N'-ジシクロヘキシル尿素を伊別、洗浄した後、伊液及び洗液を合わせて水洗した。有機層を更に食塩水で洗浄し芒硝乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、(3S, 4S)-3-[(1R)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-p-クロロフェニルチオカルボニルエチル]-1-(1-p-ニトロベンジロキシカルボニルメチル)-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1760, 1750, 1700, 1602, 1520, 1478, 1343, 1250, 1180, 1090, 835, 775, 742;

NMR δ (CDCl₃): 0.07(3H, s), 0.08(3H, s), 0.88(9H, s), 1.27(3H, d, J=6.3Hz), 1.31(3H, d, J=7.3Hz), 3.01(1H, dd, J=2.6Hz と 7.1Hz), 3.14(1H, qd, J=2.6Hz と 7.3Hz), 4.12(2H, m), 4.17(2H, m), 5.20(2H, m), 7.34(4H, m), 7.44(2H, d, J=8.6Hz), 8.17(2H, d, J=8.9Hz)。

特開昭62-103084(41)

参考例16-1



(a) (3S,4S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼタジノン(720g)にトリクロロ酢酸500gを加え、氷冷下2時間撹拌した。反応液を50℃以下で減圧濃縮し、油状残液をトルエン250mlにとかし、再度溶媒を留去した。

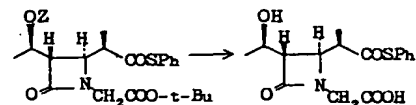
(b) 得られた残液(721g)を乾燥アセトニル720mlに溶かし、トリエチルアミン43.25gを加え、次にp-ニトロベンジル

8.5gをエチレンジクロリド185mlに溶かし、-10℃に冷却した。撹拌しながら三臭化ホウ素26.4gのエチレンジクロリド100ml溶液を20分間かけて滴下した。反応液をそのまま-10℃に保つたまま1時間撹拌した。反応液にNaHCO₃40g、氷水600gの溶液を加え酢酸エチルで洗浄200mlと分液した。水層に2N HCl 200mlを加えたのち酢酸エチル300mlを加えて抽出した。水層を更に酢酸エチル300mlで抽出したのち、酢酸エチル層を合わせ、食塩水200mlで3回洗浄した。硫酸マグネシウムで有機層を乾燥したのち分別して溶媒を減圧留去し、(3S,4S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-カルボキシメチル-2-アゼタジノン10.4g(収率87.9%)を得た。

IR_{NuJol} cm^{-1} : 1740, 1710, 1690, 1210, 1130, 1070, 940, 740.

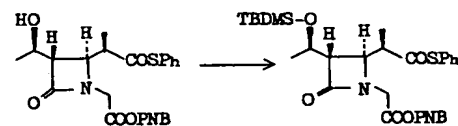
ロミド9233gを加え室温で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチル15ℓで希釈し、20多食塩水で数回洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を留去した。油状の残液をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、(3S,4S)-[(1R)-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-フェニルチオカルボニルエチル]-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル-2-アゼタジノンを得た。
IR_{CHCl₃} cm^{-1} : 1740, 1680, 1600, 1515, 1360, 1205, 1180, 950, 740.

参考例16-2



(3S,4S)-3-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼタジノン

参考例16-3



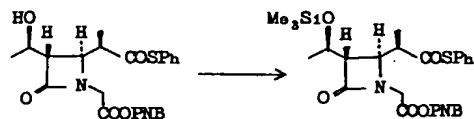
(3S,4S)-3-[(1R)-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-フェニルチオカルボニルエチル]-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル-2-アゼタジノン(5236g)を乾燥ジメチルホルムアミド262mlに溶かし、イミダゾール(166g)、tert-ブチルジメチルクロロシラン(2338g)を加え室温で5時間撹拌した。反応液を酢酸エチル1ℓで希釈し20多食塩水で洗浄、水層を酢酸エチル500mlで抽出し、有機層を合わせ、20多食塩水で2回洗浄した。芒硝乾燥後溶媒を留去し、油状の残液をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、(3S,4S)-3-[(1R)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-フェニルチオカルボニルエチル]-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル

-2-アゼタジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1755, 1690, 1600, 1515, 1340, 1250, 1180, 835;

NMR δ (CDCl₃): 0.08(3H, s), 0.09(3H, s), 0.89(9H, s), 1.28(3H, d, J=6.0 Hz), 1.32(3H, d, J=7.3 Hz), 3.01(1H, dd, J=23 と 7.3 Hz), 3.16(1H, dd, J=23 と 7.3 Hz), 3.96(1H, d, J=17.8 Hz), 4.17(2H, m), 4.31(1H, d, J=17.8 Hz), 5.20(2H, ABq, J=13.5 Hz), 7.25~7.45(5H), 8.12(2H, d, J=8.9 Hz)。

参考例 16-4



(3S, 4S)-3-[(1R)-ヒドロキシエチル]

-4-[(1R)-フェニルチオカルボニルエチル]

-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチ

特開昭62-103084(42)

ル)-2-アゼタジノンよりα-ブチルジメチルクロシランをトリメチルクロシランにかえて参考例16-3と同様の処理に付すことにより(3S, 4S)-3-[(1R)-トリメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-フェニルチオカルボニルエチル]-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル)-2-アゼタジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1760, 1695, 1600, 1520, 1440, 1340, 1250, 1180, 950, 840, 740;

NMR δ (CDCl₃): 0.13(9H, s), 3.04(1H, d-d, J=23 Hz, 7.6 Hz), 3.15(1H, d-q, J=23 Hz, 7.0 Hz), 3.92(1H, d, J=18 Hz), 4.38(1H, d, J=18 Hz), 5.21(2H, ABq, J=13.5 Hz), 8.12(2H, d, J=8.9 Hz)。

代理人 弁理士(8108) 大家 邦 久



This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images problems checked, please do not report the problems to the IFW Image Problem Mailbox